

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
U. E. R. FACULTE DE MEDECINE LYON-NORD

Année 1981 - N° 96

LE DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONATE
(CL₂MDP)
EN THERAPEUTIQUE.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 11 Mars 1981
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre Dominique DELMAS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 10 Juillet 1950

à INNSBRUCK (Autriche)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553407_0028

Année 1981 - N° 96

LE DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONATE
(CL₂MDP)
EN THERAPEUTIQUE.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON I
et soutenue publiquement le 11 Mars 1981
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre Dominique DELMAS

Interne des Hôpitaux de Lyon

né le 10 Juillet 1950

à INNSBRUCK (Autriche)

ANNO 1900 - N. 10

LE DICHLOROMÉTHYLE DIPHOSPHONATE
(Cl_2SMP)
EN THÉRAPEUTIQUE



THÈSE

présentée

à l'Université de Zurich le 10 mai 1900

par le Docteur en Médecine

Dr. med. G. G. G. G.

et

Président de la Faculté de Médecine

Dr. med. G. G. G. G.

et de la Faculté de Médecine

Dr. med. G. G. G. G.

TABLEAU DU PERSONNEL DE L'UNIVERSITE

*

Administrateur Provisoire de
l'Université LYON I
Premier Vice Président
Deuxième Vice Président
Troisième Vice Président
Secrétaire Général

Professeur D. GERMAIN
Professeur M. DUFAY
M. DUPLAN J.C.
Mlle ECHALLON A.
M. MARIANI

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE ALEXIS CARREL
GRANGE BLANCHE
LYON SUD
LYON NORD

Directeur Professeur MORNEX R.
Directeur Professeur ZECH P.
Directeur Professeur NORMAND J.
Directeur Docteur MINAIRE Y. (MCA)
Directeur honoraire Professeur BERTOYE A.
Directeur honoraire Professeur GARIN J.P.

BIOLOGIE HUMAINE
TECHNIQUES DE READAPTATION
SCIENCES PHARMACEUTIQUES
SCIENCES ODONTOLOGIQUES
INSTITUT REGIONAL
D'EDUCATION PHYSIQUE et
SPORTIVE
MATHEMATIQUES
PHYSIQUE
CHIMIE ET BIOCHIMIE

Directeur Docteur REVILLARD J.P. (MCA)
Directeur Docteur MORGON A.
Directeur Professeur BIZOLLON C.A.
Directeur Professeur PARRET J.

SCIENCES DE LA NATURE
SCIENCES PHYSIOLOGIQUES
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE
TECHNOLOGIE N° 1
INSTITUT UNIVERSITAIRE DE
TECHNOLOGIE N° 2
OBSERVATOIRE

Directeur M. MILLON A.
Directeur Professeur PICARD Ph.
Directeur J. DELMAU
Directeur Mme VARAGNAT A
(Maître Assistant)
Directeur Professeur LEMOIGNE Y.
Directeur Mlle le Professeur WORBE J.F.

Directeur M. VILLE A.

PHYSIQUE NUCLEAIRE
MECANIQUE

Directeur M. GALLET J. (Directeur ENSAM)
Directeur M. MONNET Guy (Astronome
Adjoint)
Directeur Professeur GUSAKOW M.
Directeur Mlle le Professeur COMTE-BELLOT
G.

ERRATA

- p. 190 (et table des matières) lire : B.Effets comparés du Cl₂MDP et des autres traitements *au lieu de* : B. Effets comparés du Cl₂MDP et des autres diphosphonates.
- p. 206 Tableau XXIII, 3ème col., 2ème l. lire : + ou ++ ou +++ *au lieu de* : + ou ++ ou +

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur G. VIGNON.

Assesseurs : Monsieur le Professeur E. LEJEUNE
Monsieur le Professeur M. BOUVIER
Monsieur le Professeur P. MEUNIER.

A la mémoire de mon frère PHILIPPE,

A mes parents,

en témoignage de mon affection.

A Catherine

A ma famille

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. VIGNON.

Lors des 6 mois passés dans son service, nous avons été séduit par la vivacité de son esprit, par la clarté et la précision de son jugement.

La qualité de son enseignement, son dynamisme étonnant, son avenante cordialité et l'émulation qu'il suscite autour de lui en font un chef d'école remarquable.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en présidant cette thèse et nous sommes fiers de compter parmi ses élèves.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE.

Nous admirons sa vaste culture médicale, la finesse de son esprit, son égale passion pour la médecine, les malades et l'enseignement.

Toujours disponible vis-à-vis de ses collaborateurs, il a su créer autour de lui une ambiance chaleureuse propice à un travail de qualité.

Nous lui sommes profondément reconnaissants de la confiance qu'il nous témoigne ; puissions-nous ne pas le décevoir.

Monsieur le Professeur M. BOUVIER.

Les 6 mois passés dans son service sont à l'origine de notre vocation rhumatologique. Nous avons admiré la précision de son esprit d'analyse, son sens clinique remarquable et la qualité de son enseignement.

Il nous a toujours accueilli avec une cordialité bienveillante et ses conseils éclairés nous ont été précieux. Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Qu'il trouve ici le témoignage de nos sentiments reconnaissants et respectueux.

Monsieur le Professeur P. MEUNIER.

Nous lui sommes reconnaissants de nous avoir confié le sujet de cette thèse qui nous a permis de participer au travail du laboratoire d'histomorphométrie osseuse qu'il anime. Nous connaissions le clinicien remarquable, nous avons découvert le chercheur de talent.

En travaillant à ses côtés nous avons été séduits par ses qualités scientifiques mêlées d'esprit de finesse, par son enthousiasme créatif mêlé d'humour.

Puisse l'avenir nous permettre de développer cette expérience passionnante et enrichissante.

A NOS MAITRES D'INTERNAT DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Docteur C. FAYARD

Monsieur le Professeur G. NOEL

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Monsieur le Professeur M. BOUVIER

Monsieur le Professeur J. TRAEGER

Monsieur le Professeur P. ZECH

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur P. MEUNIER

Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Monsieur le Professeur M. TRILLET

Monsieur le Professeur A. FROMENT

Monsieur le Professeur Agrégé J. BEAUNE

Monsieur le Professeur J. BERTRAND

Nous remercions :

Monsieur le Professeur Agrégé P. MINAIRE, *qui nous a aimablement confié les résultats concernant ses malades. Qu'il trouve ici le témoignage de notre amitié.*

Mademoiselle M. ARLLOT, *qui nous a patiemment enseigné l'usage des méthodes statistiques au cours de ce travail.*

Madame C. EDOUARD, *qui nous a aimablement initié à la lecture des biopsies osseuses.*

Madame M.C. CHAPUY, *qui s'est chargée des dosages biologiques chez tous ces malades.*

L'équipe du Laboratoire de Recherches sur l'histomorphométrie osseuse *sans laquelle ce travail n'aurait pu avoir lieu.*

INTRODUCTION

Les diphosphonates constituent une famille de composés chimiques caractérisés par une liaison P-C-P et nouvellement employés en thérapeutique. Parmi eux, le dichlorométhylène diphosphonate (Cl₂MDP) est une molécule particulièrement intéressante car les études expérimentales ont montré son action antiostéoclastique puissante et son absence d'effet dépresseur de la minéralisation osseuse.

Le but de ce travail est de définir l'intérêt du Cl₂MDP en thérapeutique à partir de données cliniques recueillies chez 79 malades souffrant d'ostéopathies diverses traités à ce jour à la Clinique Rhumatologique de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon (Professeur G. VIGNON et Professeur P. MEUNIER) et à partir de données histologiques obtenues sur les biopsies osseuses analysées au Laboratoire de Recherches sur l'Histodynamique Osseuse (Unité INSERM 234 "Pathologie des Tissus Calcifiés" - Professeur P. MEUNIER) et pratiquées chez 91 malades traités par le Cl₂MDP. Une part de ces prélèvements proviennent soit de l'Indiana University School of Medicine à Indianapolis (USA) (Professeur JOHNSTON) soit de l'Hôpital de Rééducation et Réadaptation Fonctionnelles Henry Gabrielle (Professeur BOURRET et Professeur Agrégé P. MINAIRE).

Dans un premier chapitre, nous analyserons les données de la littérature concernant l'étude expérimentale des diphosphonates et comparerons les effets respectifs du Cl₂MDP et de l'Ethane-1-Hydroxy-1, 1 Diphosphonate. Ce dernier produit est le seul diphosphonate actuellement commercialisé dans certains pays et en voie de commercialisation en France.

Le Cl₂MDP a été utilisé en thérapeutique humaine pour la première fois à Lyon en Septembre 1977 et nous exposerons dans un deuxième chapitre les résultats personnels colligés dans 64 cas de maladie osseuse de Paget. Dans les chapitres suivants, nous rapporterons les effets du Cl₂MDP sur les hypercalcémies d'origine métastatique (8 cas), l'ostéoporose d'immobilisation (14 cas), la prévention de l'ostéolyse du myelome osseux multiple (7 cas) et l'ostéoporose d'apparence idiopathique (14 cas), avant de conclure sur les perspectives thérapeutiques offertes par ce nouveau médicament.

CHAPITRE I

LES DIPHOSPHONATES (DP) LE DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONATE (Cl_2 MDP)

L'histoire des diphosphonates débute avec l'isolement du pyrophosphate inorganique (PPi) dans des tissus calcifiés, tels les dents et l'os, et dans les liquides biologiques comme l'urine et le plasma humain. Ce fut là l'origine d'importants progrès dans la connaissance du métabolisme phosphocalcique et de la physiologie osseuse.

En effet le PPi, qui est le plus simple des polyphosphates, produits caractérisés par des liaisons P-O-P, est capable d'inhiber aussi bien la précipitation que la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite *in vitro*. Les études ultérieures ont montré que le PPi pouvait jouer un rôle important dans la calcification des tissus mous *in vivo* ainsi que dans les processus de minéralisation et de résorption osseuse.

Les travaux ont conduit à la synthèse des diphosphonates (DP), analogues structuraux du PPi et des polyphosphates à chaîne longue, dans lesquels la liaison P-O-P est remplacé par une liaison P-C-P plus stable. Les DP ont des propriétés comparables à celles du PPi sur le phosphate de calcium *in vitro*, mais ils sont beaucoup plus efficaces *in vivo* du fait de leur grande résistance à l'hydrolyse chimique et enzymatique. Ces propriétés des DP sont à l'origine de leur utilisation dans de nombreux aspects de la pathologie osseuse.

A. LE PYROPHOSPHATE.

I. Historique.

Les polyphosphates préviennent la précipitation et le dépôt du carbonate de calcium en solution (REITEMEIER R. et BUEHRERT T., 1940) et cette propriété est utilisée depuis longtemps pour empêcher l'entartrage des canalisations d'eau (CALGON).

Etudiant les phénomènes de calcification, FLEISCH et NEUMAN découvrent en 1961 que les polyphosphates inhibent aussi la précipitation de phosphate de calcium *in vitro* (FLEISCH H. et NEUMAN W.F., 1961). Par ailleurs, la calcification du collagène survient à partir d'un produit phospho-

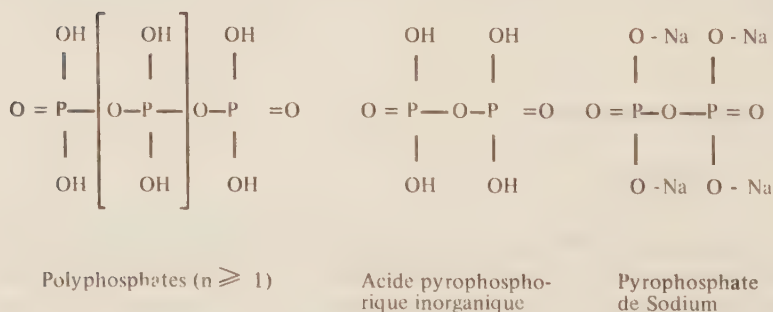
calcique très variable suivant les tissus testés, ce qui suppose l'existence d'un inhibiteur physiologique de la calcification. De même, le plasma contient aussi des substances capables d'augmenter le produit de précipitation phosphocalcique (FLEISCH H. et NEUMAN W.F., 1961). L'un de ces inhibiteurs est isolé dans l'urine : il a les caractéristiques du PPi (FLEISCH H. et BISAZ S., 1962) et inhibe la précipitation de l'hydroxyapatite à de très faibles concentrations ($1 \mu\text{M}$).

Le PPi est retrouvé dans le plasma (RUSSEL R.G.G. et coll, 1971), dans la salive (HAUSMANN E. et coll., 1970) à des concentrations de l'ordre de celles actives in vitro, et dans des tissus tels que l'os (PERKINS H.R. et WALKER P.G., 1958 - CARTIER P., 1959 - JUNG A. et coll., 1974) et les dents (BISAZ S. et coll., 1968), attestant ainsi son rôle physiologique possible. Enfin sa concentration est très élevée dans les plaquettes (SILCOX D.C. et coll, 1973).

II. Structure.

Le PPi est un sel de sodium de l'acide pyrophosphorique. C'est le plus court des polyphosphates caractérisés par leur radical P-O-P (Fig. 1).

Figure 1 : Formule chimique des polyphosphates, de l'acide pyrophosphorique et du pyrophosphate de sodium.



III. Etude expérimentale du pyrophosphate inorganique.

a) Propriétés physico-chimiques du PPi.

1. L'inhibition de la croissance cristalline.

A de très faibles concentrations (1 μ M/litre), le PPi interfère avec les différentes phases de la formation du cristal d'hydroxyapatite :

- il inhibe la précipitation de phosphate de calcium en solution (FRANCIS M.D., 1969),

- il ralentit la conversion de la phase amorphe hydratée du phosphate de calcium en une forme cristallisée déshydratée (FLEISCH H. et coll., 1968 b - FRANCIS M.D., 1969) mais n'a pas d'influence sur la formation elle-même de cette phase amorphe (FRANCIS M.D., 1969),

- il bloque la croissance des cristaux d'hydroxyapatite préformés (FLEISCH H. et coll., 1966 a) et inhibe l'agrégation des micro-cristallites d'apatite correspondant à la nucléation hétérogène du cristal (ROBERTSON W.G., 1973).

2. L'inhibition de la dissolution du cristal d'hydroxyapatite.

En présence de PPi, le taux de dissolution des cristaux d'hydroxyapatite est nettement diminué, probablement par interférence du PPi avec les sites actifs de dissolution (FLEISCH H. et coll., 1966 a).

3. Action sur l'oxalate de calcium.

Le PPi inhibe la formation (FLEISCH H. et BISAZ S., 1964) et l'agrégation (FLEISCH H. et MONOD A., 1973) des cristaux d'oxalate de calcium, ce qui montre son importance dans la genèse des lithiases rénales.

b) Rôle physiologique du PPi dans la calcification et le métabolisme osseux.

1. Effet sur la calcification des tissus mous.

Chez l'animal, l'administration parentérale de pyrophosphate permet de prévenir des calcifications induites par de fortes doses de vitamine D dans des tissus mous comme la peau et l'aorte (SCHIBLER D. et FLEISCH H., 1966) mais est sans effet sur les calcifications rénales (SCHIBLER D. et coll., 1968). Dans l'organisme le pyrophosphate présent dans les tissus mous semble

donc empêcher leur calcification et, pour que cette dernière se produise, le PPi doit être au préalable localement détruit (FLEISCH H. et NEUMAN W.F., 1961).

2. Mise en évidence de l'effet du PPi sur la minéralisation et la résorption de l'os et sur le cartilage.

L'effet du PPi sur la minéralisation osseuse est attesté par des arguments indirects :

- Mis en présence de cultures de tissu osseux, le PPi a des effets variables suivant sa concentration locale : à faible concentration il pourrait stimuler la minéralisation alors qu'à plus forte concentration le PPi bloque in vitro la minéralisation osseuse (FLEISCH H. et coll., 1966 b).

Dans le cartilage épiphysaire, la teneur en PPi est variable suivant le stade de la calcification mais, il est impossible d'en déduire que ces variations sont directement impliquées dans la régulation de la calcification (WUTHIER R.E. et coll., 1972).

- Par contre, le PPi n'inhibe pas la résorption osseuse in vitro et in vivo même lorsqu'il est utilisé à des concentrations supérieures aux concentrations physiologiques (FLEISCH H. et coll., 1969 - RUSSELL R.G.G. et coll., 1970 b).

La difficulté à mettre en évidence l'action du PPi sur la minéralisation chez l'animal vivant, et l'absence d'effet convaincant du PPi sur la résorption osseuse semblent dus à son impossibilité à pénétrer dans les tissus squelettiques lorsqu'il est injecté par voie parentérale, en raison de son hydrolyse enzymatique rapide. Toutefois, BISAZ (résultats non publiés in RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1976) aurait montré que du PPi intact peut pénétrer dans l'os in vivo.

3. Mécanisme d'action et régulation du PPi in vivo.

3.1. L'action du PPi au niveau du cristal d'hydroxyapatite.

L'effet freinateur du PPi sur les échanges ioniques au niveau de la couronne hydratante entourant les cristaux d'hydroxyapatite résulte de leur chimioadsorption à la surface du cristal, formant ainsi un film protecteur qui empêche sa croissance et sa dissolution (FRANCIS M.D., 1969). Le PPi contrôle ainsi les entrées et les sorties du calcium et du phosphore dans la phase minérale de l'os, dont une partie est maintenue ainsi dans un état non cristallisé (FLEISCH H. et coll., 1966 b). Cette action est elle-même soumise à un contrôle enzymatique.

3.2. *Le contrôle enzymatique du PPi.*

Injecté par voie I.V., le PPi est rapidement hydrolysé par les pyrophosphatases (JUNG A. et coll., 1970), expliquant son inactivation. De même le PPi administré per os subit une hydrolyse enzymatique dans le tractus digestif. Dans le tissu osseux où le PPi doit être détruit pour que la calcification se produise, on a retrouvé certaines de ces enzymes dont le rôle est encore discuté.

3.2.1. *La phosphatase alcaline.*

Elle est connue depuis longtemps pour sa propriété d'hydrolyser l'ATP, mais on a récemment montré qu'elle avait une activité pyrophosphatasique (FERNLEY H.N. et WALKER P.G., 1967 - FERNLEY H.N. et BISAZ S., 1968). D'autre part, les vésicules calcifiantes extracellulaires que l'on retrouve dans tous les tissus calcifiés (os, denture, cartilage) et qui sont probablement le siège initial de la minéralisation, c'est-à-dire de la nucléation initiale de l'hydroxyapatite (ALI S.Y. et coll., 1970), possèdent la majeure partie de la phosphatase alcaline du cartilage calcifié (ANDERSON H.C. et REYNOLDS J.J., 1973). La phosphatase alcaline pourrait donc être responsable du déclenchement de la calcification en hydrolysant le PPi intravésiculaire. Il est possible que la phosphatase alcaline favorise le pompage actif du calcium dans la vésicule calcifiante, mais l'existence même de cette pompe est discutée (ANDERSON H.C., 1976 - FELIX R. non publié in RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1976). Enfin le pH optimum d'activité de la pyrophosphatase des vésicules en présence de PPi aux concentrations physiologiques est de 7.0 alors que le pH d'activité optimale de la phosphatase alcaline est généralement nettement plus haut (FELIX R. et FLEISCH H., 1974).

3.2.2. *La pyrophosphatase neutre.*

Elle a été impliquée dans l'amorce de la calcification (ALCOCK N.W. et SCHILS M.E., 1969) car elle a été retrouvée dans le cartilage costal où elle pourrait être liée aux vésicules calcifiantes (ALCOCK N.W., 1972). Cependant son activité est inhibée par de faibles concentrations de calcium (FELIX R. et FLEISCH H., 1975). D'autre part, elle est très semblable aux pyrophosphatases inorganiques retrouvées dans d'autres tissus et dans les globules rouges où elles sont essentiellement intracytoplasmique. Il est donc peu probable qu'elle intervienne dans l'initiation de la minéralisation qui a lieu dans les vésicules calcifiantes, organites extra-cellulaires.

3.2.3. La phosphatase acide.

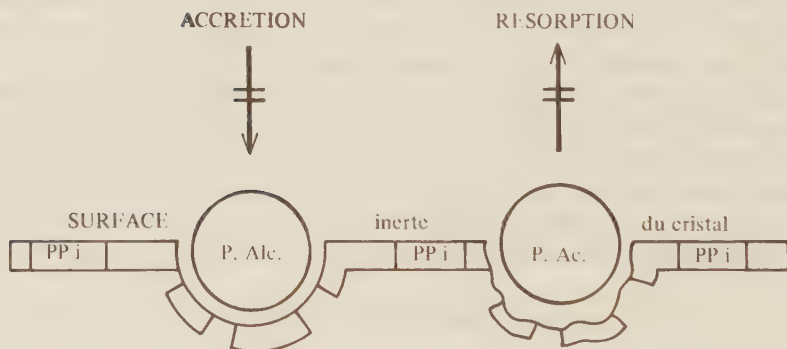
Le plus souvent le PPi est incapable de freiner la résorption osseuse *in vitro*, sauf à hautes doses, supra-physiologiques (DE LONG A. et coll. 1971). Cependant la phosphatase acide d'origine lysosomiale a une activité pyrophosphatasique et pourrait contrôler la résorption osseuse, puisque les lysosomes sont le siège de la dissolution des cristaux libres phagocytés par l'ostéoclaste lors de la deuxième phase de la résorption osseuse (BONUCCI E., 1974).

Ainsi, les pyrophosphatases, en réglant la concentration locale en PPi dans les tissus calcifiés, pourraient moduler la calcification (cf. Fig. 2).

Figure 2 : Régulation des échanges ioniques à la surface du cristal osseux par le PPi, lui-même modulé par les pyrophosphatases (d'après RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1970).

P. Alc = cellule possédant une (pyro) phosphatase alcaline,

P. Ac = cellule possédant une (pyro) phosphatase acide.



3.3. La régulation hormonale des pyrophosphatases.

Comme d'autres enzymes lysosomiales, la pyrophosphatase acide est augmentée lors de la stimulation par la parathormone en culture tissulaire (MORGAN D.E. et coll., 1973 a).

D'autre part, l'activité enzymatique de la pyrophosphatase inorganique de l'os est modifiée par la parathormone et la calcitonine (ORIMO H. et coll., 1971). Ainsi, la calcitonine augmente l'activité pyrophosphatasique, d'où diminution de la teneur locale en PPi ce qui pourrait rendre compte de l'effet facilitateur de cette hormone sur la minéralisation osseuse.

Les hormones et les agents agissant sur l'os pourraient donc exercer leurs effets par l'intermédiaire de ces enzymes qui régleraient ensuite la concentration en PPi.

3.4. *Les mécanismes cellulaires de l'action du PPi.*

Le PPi pourrait aussi influencer le métabolisme minéral par effet cellulaire direct. Deux faits expérimentaux évoquent cette possibilité :

le PPi augmente l'influx de Ca^{45} dans des cellules rénales en culture (BORLE A.B., 1970) suggérant un effet sur le transfert du calcium du milieu extra-cellulaire vers l'intérieur de la cellule.

-- le PPi diminue l'excrétion urinaire d'AMP cyclique induite par la parathormone, suggérant un effet inhibiteur du PPi sur l'adényl cyclase (RASMUSSEN H. et coll., 1970 - PILCZYK R. et coll., 1972).

enfin, le PPi inhibe l'adényl cyclase hépatique stimulée par le glucagon chez le rat (EISMAN J.A. et coll., 1974).

c) *Cinétique et métabolisme du PPi.*

1. *La concentration plasmatique du PPi* chez les sujets normaux est de $3,50 \pm 0,11$ micromoles/litre (RUSSELL R.G.G. et coll., 1971). Pour RYAN elle est de 2,18 microM/litre (RYAN L.M. et coll., 1979 a) avec des écarts assez importants (0,58 à 3,78 microM/litre) en raison de la méthode de dosage. Le PPi dosé dix jours consécutifs chez le même sujet ne varie que dans de très faibles limites (12 %) ce qui suppose un contrôle humoral strict (RYAN L.M. et coll. 1979 b).

2. *Le PPi est produit par de nombreuses réactions enzymatiques* impliquées le plus souvent dans des voies de synthèse. La réaction type est l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate : $\text{ATP} \longrightarrow 3' - 5' \text{ A.M.P. cyclique} + \text{PPi}$

La quantité de PPi libéré ainsi dans les tissus est considérable, mais il est hydrolysé en majeure partie sur place par les pyrophosphatases que l'on retrouve dans tous les tissus et dans le plasma. Son catabolisme aboutit à l'orthophosphate : $\text{PPi} \longrightarrow 2 \text{ Pi}$

Son renouvellement est ainsi très rapide, avec un turn over de quelques minutes lorsqu'il est injecté par voie veineuse (JUNG A. et coll., 1970). Sa courbe de disparition se fait en 2 phases. JUNG suggère un modèle à deux compartiments. Du fait de l'hydrolyse du PPi dans l'intestin, le PPi plasmatique est d'origine endogène et serait fourni par certains organes comme le foie. L'élimination se fait surtout par l'hydrolyse, accessoirement par excrétion urinaire et par un stockage hypothétique dans d'autres compartiments comme l'os (JUNG A. et coll., 1970).

IV. Etudes cliniques du PPi.

a) Le PPi en pathologie.

Des arguments cliniques viennent confirmer le rôle du PPi mis en évidence expérimentalement.

1. En effet, le PPi a été trouvé élevé dans certaines maladies du métabolisme osseux.

Ainsi, dans l'hypophosphatasie congénitale associant un trouble de la minéralisation osseuse et un déficit en phosphatase alcaline, le PPi est significativement élevé dans le plasma et dans l'urine (RUSSELL R.G.G., 1965 - RUSSELL R.G.G. et coll., 1971).

— Le PPi est aussi élevé chez certains malades présentant une insuffisance rénale chronique (RUSSELL R.G.G. et coll., 1969 - SILCOX D.C. et McCARTY D.J., 1973) et dans certaines ostéomalacies par carence en vitamine D (RUSSELL R.G.G., 1976 b).

Dans l'ostéogénèse imparfaite, le PPi est trouvé normal (RUSSELL R.G.G. et coll. 1971) ou significativement élevé (SOLOMON C.C. et STYNER J., 1969).

2. Inversement, le PPi est anormalement bas chez certains sujets porteurs de calculs rénaux (FLEISCH H. et BISAZ S., 1964), mais la concentration du PPi urinaire ne semble pas significativement différente de celle des sujets normaux (RUSSELL R.G.G. et HODGKINSON A., 1966). Récemment, il a été montré que l'élimination urinaire de PPi d'un groupe de lithiasiques était moitié moindre que celle d'une population témoin rigoureusement comparable (BAUMANN et coll., résultats non publiés in RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1976).

3. Le rôle du PPi dans la prévention du tartre et des caries dentaires semble important (FRANCIS M.D., 1969) puisque le PPi salivaire devrait pouvoir retarder le dépôt de tartre dentaire et que le PPi inclus dans la phase minérale des dents pourrait permettre d'éviter la dissolution du minéral par les caries.

4. Enfin, dans la chondrocalcinose, le PPi est trouvé constamment élevé dans le liquide synovial alors que la concentration plasmatique est normale, ce qui suggère un trouble local du métabolisme du PPi (RUSSELL R.G.G. et coll., 1970 a). Dans les articulations arthrosiques, le PPi est retrouvé à des taux élevés (SILCOX D.C. et Mc CARTY D.J., 1973) ou normaux (RYAN L.M. et coll., 1979 a).

b) L'utilisation thérapeutique du PPi.

Comme on l'a vu, la destruction rapide du PPi quelque soit sa voie d'administration limite son utilisation en thérapeutique humaine.

Toutefois, son passage rapide du sang vers l'os, sa forte affinité pour le tissu osseux avec un influx qui est une fonction linéaire de sa concentration aux concentrations physiologiques (NEUMAN M.W. et coll., 1978) sont à la base de son utilisation comme marqueur de l'os, lié à un isotope radio-actif : le 99 m Technetium.

Constatant l'intérêt évident des propriétés physico-chimiques du pyrophosphate, RUSSELL et FLEISCH suggéraient en 1970 la mise au point de composés analogues mais stables in vivo, résistant à l'hydrolyse enzymatique (RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1970) : les diphosphonates, caractérisés par une liaison P-C-P stable au lieu de la liaison P-O-P, répondent à ces critères.

Le PPi, le plus simple des polyphosphates, est capable de retarder la croissance et la dissolution des apatites in vitro. Entrant dans la composition des liquides extra-cellulaires, il joue probablement un rôle physiologique dans la prévention normale de la calcification des tissus mous et dans la minéralisation osseuse. Il intervient probablement aussi dans la régulation de la croissance et de la résorption osseuse, puisque ces processus s'accompagnent d'un dépôt et d'une dissolution de minéraux. L'activité du PPi est réglée par la concentration locale en pyrophosphatases, point d'impact possible des hormones et autres agents actifs sur l'os. Son utilisation thérapeutique est impossible du fait de sa destruction enzymatique rapide in vivo.

B. LES DIPHOSPHONATES (DP) ET LE DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONATE (Cl₂MDP).

I. Structure chimique.

Egalement appelés bisphosphonates, les DP sont des produits de synthèse apparentés aux polyphosphates mais présentant une liaison P-C-P au lieu de la liaison P-O-P.

Les phosphonates, caractérisés par une seule liaison P-C sont répartis de façon universelle dans la nature et sont retrouvés chez les vertébrés supérieurs et les invertébrés marins. Les phosphonolipides ont été largement étudiés et retrouvés notamment dans le foie de rat et le cerveau humain. Il est probable que l'homme en consomme dans sa nourriture. Toutefois, il n'existe aucun argument en faveur de l'existence naturelle de phosphonates agissant sur le métabolisme phosphocalcique.

De nombreux DP ont été étudiés expérimentalement mais trois seulement ont fait l'objet à ce jour d'essais cliniques (Fig. 3) :

- l'Ethane-1 Hydroxy-1, 1 Diphosphonate (EHDP),
- le Dichloro-méthylène Diphosphonate (Cl₂MDP),
- le 3-Amino-1-Hydroxy Propane-1, 1 Diphosphonate (APD).

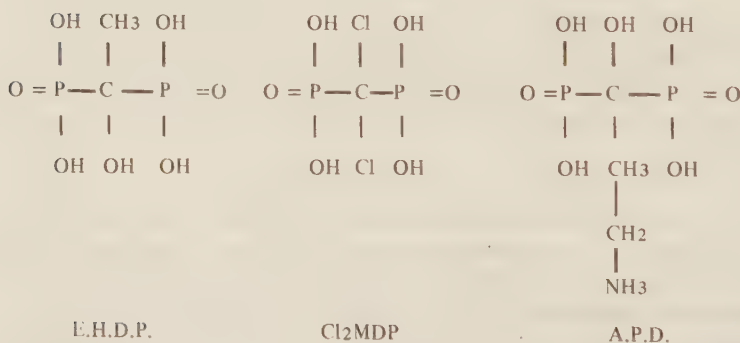


Figure 3 : Formules chimiques de l'EHDP, du Cl₂MDP et de l'APD.

Actuellement, seul l'EHDP est commercialisé en Italie (ETIDRON[®]) et aux U.S.A. (DIDRONEL[®]). Ces deux produits peuvent être obtenus auprès des Pharmacies Centrales des Hôpitaux dans tous les CHU français.

II. Pharmacocinétique.

a) Pharmacocinétique des D.P.

Le métabolisme des DP comporte un certain nombre de points communs : à l'opposé du PPI, ils ne sont pas détruits dans le tractus gastro-intestinal car aucune enzyme connue n'est capable de catalyser leur hydrolyse. Toutefois, leur absorption intestinale est faible, de 2 à 10 % de la dose ingérée. Le passage sanguin est bref, du fait de la forte affinité du tissu squelettique qui fixe la moitié environ des DP absorbés. L'autre moitié est en partie fixée sur les tissus mous, en partie éliminée dans les urines sans modification métabolique. Les DP fixés sur l'os sont probablement lentement libérés : dans l'os du rat, la demi-vie de l'EHDP est de l'ordre de 2 à 4 semaines (KING W.R. et coll., 1971).

b) Pharmacocinétique du Cl₂MDP.

1. Chez l'animal.

1.1. L'absorption intestinale.

Chez le rat, l'absorption oscille entre 4 et 10 % de la quantité ingérée (11 à 116 mg/kg) et n'est pas proportionnelle à la dose ; Chez le chien, l'absorption est plus importante (10 à 55 %), dépend de la dose, et le site d'absorption est dans la partie haute du grêle (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée). Chez le poulet, l'absorption est plus importante pour le Cl₂MDP que pour l'EHDP et a lieu dans l'iléon (WASSERMAN R.H. et coll., 1973).

1.2. Distribution dans l'organisme.

- Chez des rats, après ingestion d'une dose orale unique de 60 mg de Cl₂MDP par kg, la moitié du Cl₂MDP absorbé est excrétée dans l'urine, l'autre moitié se répartit dans les os.

- Chez des chiens recevant 0,55 mg/kg de Cl₂MDP en I.V., le taux plasmatique initial est de 5 microg/ml de Cl₂MDP. Une heure après l'injection il n'est

plus que de 0,5 microg/ml. Après administration per os de 11.6 mg/kg de Cl_2MDP à des chiens, le pic plasmatique est obtenu en moins d'une heure (0,6 à 1,6 microg/ml). (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée).

1.3. *Métabolisme.*

Une étude chez des rats mâles adultes n'a pas montré de biotransformation du Cl_2MDP .

1.4. *Excrétion.*

Des rats recevant 60 mg/kg de Cl_2MDP par voie intrapéritonéale excrètent 63 % de la dose dans les 6 heures suivant l'injection, et 75 % dans les 48 heures. Le pic sanguin apparaît en 15 minutes. Chez des rats recevant 0,47 mg/kg Cl_2MDP par voie I.V., il n'existe plus de traces de Cl_2MDP dans le plasma 3 heures après l'injection. Après injection d'une dose dix fois plus élevée (4,7 mg/kg), les taux plasmatiques du produit montrent une chute rapide, mais qui est suivie par une élimination faible et lente, avec persistance de concentration détectable dans le sérum 24 heures après administration. Après administration orale, la plus grande part de la dose de Cl_2MDP est retrouvée dans les selles (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée).

La clearance rénale du Cl_2MDP est supérieure de 50 % à celle de l'insuline, ce qui suggère l'existence d'une sécrétion tubulaire s'ajoutant à la filtration glomérulaire du produit. Dans le cas de l'EHDP, cette sécrétion est inhibée par l'orthophosphate (TROHLER U. et coll., 1973 - TROHLER U. et coll., 1974).

L'excrétion biliaire du Cl_2MDP est négligeable chez le rat et chez le singe.

2. *Chez l'homme.*

2.1. *La cinétique du Cl_2MDP* a été étudiée chez des volontaires recevant des doses orales de 200 à 3200 mg de Cl_2MDP par jour pendant 4 semaines. La quantité excrétée dans les urines est faible, de 1 à 6 % de la quantité administrée, sans corrélation avec la dose ingérée. Si l'on se réfère aux données de l'expérimentation animale qui suggère une répartition du Cl_2MDP entre l'os et l'urine de l'ordre de 20 % - 80 %, l'excrétion urinaire observée chez l'homme reflète une absorption intestinale totale de 1 à 3 % en moyenne.

Cette faible absorption est confirmée par les dosages plasmatiques chez des sujets recevant quotidiennement 3200 mg de Cl_2MDP per os : les pics sanguins sont faibles ($1,9 - 9 \mu\text{g/ml}$) et sont atteints soixante à quatre vingt dix minutes après la prise. Le Cl_2MDP est indétectable dans le sang dix heures après l'administration. Il existe une corrélation significative entre la fraction de la dose retrouvée dans les urines et la surface de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps. En d'autres termes, l'excrétion urinaire est un bon reflet de la biodisponibilité du produit (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée).

2.2. Le Cl_2MDP marqué au carbone 14 injecté par voie I.V. montre une décroissance plasmatique biexponentielle étalée sur 8 heures. Les concentrations sanguines en fonction du temps suggèrent l'existence d'un modèle à deux compartiments pour le Cl_2MDP . Le médicament est rapidement éliminé avec une deuxième phase de demi-vie égale à deux heures. La clearance moyenne du Cl_2MDP est de $1,4 \text{ ml/minute/kg}$ soit approximativement 100 ml/minute pour un sujet de 70 kg. (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée).

2.3. Chez vingt pagétiques traités pendant six mois par le Cl_2MDP , M.C. CHAPUY dans notre groupe a dosé le Cl_2MDP dans les urines au 15ème, 30ème, 60ème, 90ème, 150ème et 180ème jours du traitement.

— l'excrétion urinaire moyenne du groupe recevant 400 mg/j est de $1,43 \pm 1,18 \%$ de la dose administrée ($n = 29$).

dans les groupes recevant 1600 mg/j. , le pourcentage de la dose administrée retrouvée dans les urines est de $1,31 \pm 1,15 \%$ ($n = 45$), avec des valeurs extrêmes de $0,07 \%$ et de $4,34 \%$.

Ces résultats suggèrent que la biodisponibilité du Cl_2MDP chez les pagétiques et chez les sujets sains est comparable, bien que la captation osseuse chez les pagétiques soit certainement plus importante.

Il est très intéressant de noter que chez neuf malades où le dosage de l'excrétion urinaire du Cl_2MDP a été effectué 90 jours après l'arrêt du traitement, les valeurs obtenues ne sont pas nulles : 3 mois après l'arrêt du traitement il persiste dans les urines $0,24 \%$ de la dose administrée quotidiennement. *Les résultats confirment donc l'existence d'une fixation osseuse du Cl_2MDP très prolongée, contrastant avec un passage plasmatique bref et une excrétion urinaire modeste.*

III. Toxicité et tératologie du Cl₂MDP.

a) Toxicité aigue.

1. La DL 50 chez l'animal est de 55 à 100 fois supérieure à celle proposée en thérapeutique chez l'homme :

- . 1280 mg/kg per os chez le rat,
- . 2210 mg/kg per os chez le lapin,
- . 465 mg/kg par voie intrapéritonéale chez le rat.

La première dose létale chez le chien est de 126 mg/kg après injection en I.V. lente du Cl₂MDP en solution.

2. On peut observer des troubles du rythme cardiaque lors de l'injection I.V. à forte dose : tachycardie à 26 mg/kg, arythmie ventriculaire à 96 mg/kg. Ces troubles sont prévenus par le gluconate de calcium.

Par voie orale, la toxicité aigue est surtout digestive. La dose minimale produisant des vomissements chez la moitié des chiens étudiés est de 59,6 mg/kg per os. Au cours d'études plus prolongées, on peut observer des vomissements, de la diarrhée, une irritation gastro-intestinale, tous symptômes réversibles à l'arrêt de la drogue.

b) Toxicité chronique.

Il existe parfois une élévation isolée et réversible des transaminases (SGOT et SGPT) lors de l'administration de 10 à 30 mg/kg/j. de Cl₂MDP chez le rat pendant 92 jours. Chez le rat traité par 0.7 mg/kg/j. en injection sous cutanée, on a observé dans quelques cas une légère anémie avec baisse de l'hémoglobine.

Une atteinte tubulaire rénale a été rapportée chez le chien, après administration I.V. de 30 à 80 mg/kg pendant 14 jours.

c) Etude tératologique.

Les études chez le rat et le lapin sur une et trois générations, le Cl₂MDP étant donné avant et/ou pendant la gestation, ont montré quelques signes de toxicité chez les rates enceintes en fonction de la dose (le Cl₂MDP était donné à des doses variant de 28 à 932 mg/kg/j. per os), mais n'ont pas montré d'effets embryotoxiques ou tératogènes en relation avec le Cl₂MDP. Le test standard de mutagénicité a montré que le Cl₂MDP n'est pas mutagène.

IV. Etude expérimentale des propriétés de l'ensemble des DP et de celles du Cl₂MDP.

L'étude expérimentale des DP a fait l'objet de plusieurs revues générales (FLEISCH H. et coll., 1970 a - FLEISCH H. et BONJOUR J.P., 1972 - FLEISCH H. et coll., 1973 a - FLEISCH H. et coll., 1973 b - RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1975).

a) Propriétés physico-chimiques générales des DP.

1. Effet sur la cristallisation de l'apatite.

Les effets des DP sur les sels de calcium in vitro sont très comparables à ceux du PPi. Comme lui, et à des concentrations aussi faibles que 10^{-6} M, ils inhibent la précipitation du phosphate de calcium en solution (FLEISCH H. et coll., 1968 a - FLEISCH H. et coll., 1970 b). Ils bloquent la transformation du phosphate de calcium amorphe en hydroxyapatite sans inhiber la formation de la phase amorphe (FRANCIS M.D., 1969 - FRANCIS M.D. et coll., 1969), et ils inhibent l'agrégation des cristaux d'hydroxyapatite. (HANSEN N.M. et coll., résultats non publiés in RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1976).

2. Effets sur la dissolution de l'apatite.

A faibles concentrations les DP ralentissent la dissolution des cristaux d'apatite (FLEISCH H. et coll., 1969 a - RUSSELL R.G.G. et coll., 1970 b) et diminuent le pool échangeable de calcium et de phosphore dans la couronne hydratante autour du cristal (EVANS J.R. et coll., 1980).

Ils peuvent aussi désagréger les cristaux d'hydroxyapatite (BISAZ S. et FLEISCH H., résultats non publiés in RUSSELL R.G.G. et FLEISCH H., 1976).

A hautes concentrations, les DP peuvent transformer une partie des cristaux en un état colloïde appelé peptisation (ROBERTSON W.G. et coll., 1972), effet plus marqué pour le Cl₂MDP que pour l'EHDP.

3. Mécanisme d'action sur l'hydroxyapatite.

Les forces de liaison des DP avec la surface du cristal d'hydroxyapatite ont été bien étudiées (JUNG A. et coll., 1973). Les DP se fixent fortement sur plusieurs types de site de liaison en déplaçant l'orthophosphate de façon équimolaire. La capacité totale de fixation suit l'ordre PPi > EHDP >

Cl_2MDP et est probablement en rapport avec la dissolution du cristal. L'affinité du premier site de liaison répond à la séquence $\text{EHDP} > \text{PPi} > \text{Cl}_2\text{MDP}$ et serait en relation avec la formation du cristal.

S'il semble bien que les DP s'adsorbent sur les cristaux initiaux ou préformés, le mécanisme exact de l'action des DP sur l'apatite reste inconnu.

4. Action sur d'autres cristaux.

Les DP ont des effets comparables sur d'autres cristaux. Ainsi, l'EHDP inhibe la formation du cristal de brushite (OHATA M. et PAK C.Y.C. 1973) et d'oxalate de calcium (FRASER D. et coll., 1972). A la concentration de 10^{-5} M, le Cl_2MDP inhibe complètement l'agrégation de cristaux d'oxalate de calcium (FLEISCH H. et MONOD A., 1973) qui est une étape essentielle dans la formation des calculs urinaires.

b) Effets des DP sur la calcification des tissus mous.

1. La vitamine D à hautes doses provoque chez l'animal des calcifications aortiques, cutanées, et rénales ainsi que dans d'autres tissus. Plusieurs DP, et notamment le Cl_2MDP , préviennent la calcification de ces tissus mous, qu'ils soient donnés par voie orale ou injectable, alors que le PPi n'est efficace que par voie parentérale. (FLEISCH H. et coll., 1970 b). Parmi les DP, les plus efficaces sont le Méthylène Diphosphonate (MDP), l'EHDP et le Cl_2MDP , l'EHDP étant plus puissant que le Cl_2MDP à dose équimolaire.

Il existe une bonne corrélation entre la faculté des DP d'inhiber la croissance des cristaux *in vitro* et leur pouvoir d'inhibition de la calcification des tissus mous *in vivo* (FLEISCH H. et coll., 1970 b).

La structure biochimique nécessaire à cette propriété semble être la liaison P-C-P des DP alors que les liaisons P-C et P-C-C-P sont en général inefficaces.

2. Par ailleurs, l'EHDP donné *per os* à des rats retarde la formation de calculs vésicaux d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium, mais il est sans effet sur les calculs de phosphate ammonio-magnésien (FRASER D. et coll., 1972).

3. Chez le hamster, l'application locale de DP, et notamment de Cl_2MDP sur les dents diminue le développement du tartre et des caries dentaires (WOLTGENS J.H.M. et coll., 1973). Cet effet est peut être en rapport avec une inhibition de la pyrophosphatase alcaline.

4. Un cas particulier est représenté par l'effet des DP sur l'arthrite expérimentale induite par l'adjuvant de Freund.

L'EHDP à la dose de 4 mg/kg/j. s'est montré efficace pour inhiber l'apparition des phénomènes inflammatoires en rapport avec l'adjuvant de Freund (FRANCIS M.D. et coll., 1972).

Une étude plus récente compare l'effet de l'EHDP et du Cl_2MDP à doses variables sur l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund modifié chez le rat (FLORA L., 1979) : le Cl_2MDP est nettement plus efficace que l'EHDP aux faibles doses (0,5 et 1 mg/kg/j. sous cutané). Le Cl_2MDP inhibe l'érosion inflammatoire du cartilage et la résorption osseuse de voisinage, empêche l'apparition des calcifications ectopiques périarticulaires et prévient l'apparition des signes locaux d'inflammation.

Le Cl_2MDP est efficace préventivement (lorsqu'il est donné de façon concomitante à l'adjuvant), mais il agit aussi à titre curatif lorsqu'il est administré deux semaines après l'adjuvant.

L'arthrite induite par l'adjuvant de Freund réalise une inflammation systématique (PEARSON C.M. et WOODS F.D., 1959), comme en témoignent les modifications du poids total de l'animal, des organes lymphoïdes et des enzymes hépatiques. Ces paramètres permettent de tester l'action des anti-inflammatoires (WINTER C.A. et NUSS G.W., 1966). Toutes ces anomalies ne se produisent pas en présence de Cl_2MDP , qui semble donc posséder chez l'animal un effet anti-inflammatoire local et général. Le mécanisme de cette action n'est pas connu mais il serait intéressant de vérifier cette action chez l'homme dans les rhumatismes inflammatoires.

5. Enfin, l'EHDP et le Cl_2MDP se sont montrés efficaces pour inhiber le processus athérogène chez le rat et le singe soumis à un régime athérogène. (ROSENBLUM I.Y. et coll., 1975 - HOLLANDER W. et coll., 1978).

c) Effets des DP sur la calcification du cartilage et sur la minéralisation osseuse chez l'animal.

L'effet sur la minéralisation est différent suivant le DP auquel on s'adresse.

1. Action de l'EHDP.

1.1. L'EHDP, dont les effets osseux ont été les plus étudiés, provoque à hautes doses (10 à 30 mg/kg/j.) l'accumulation de tissu ostéoïde ou tissu préosseux non minéralisé (SCHENK R. et coll., 1973). Cet effet a été re-

trouvé dans différentes espèces : le chat (JOWSEY J. et coll., 1970), le chien et le rat (KING W.R. et coll., 1971), le lapin (ROSENBLUM J.Y., 1974). L'os prend ainsi un aspect d'ostéomalacie, avec histologiquement élargissement des bordures ostéoïdes témoignant d'une activité de synthèse des ostéoblastes persistante. Lorsque l'effet de l'EHDP se prolonge, les ostéoblastes disparaissent progressivement (CABANELA M.E. et JOWSEY J., 1971), comme dans les ostéomalacies sévères de quelque cause que ce soit.

1.2. L'EHDP inhibe aussi la minéralisation du cartilage de conjugaison du jeune rat dont les épiphyses s'élargissent (SCHENK R. et coll., 1973) et prennent radiologiquement un aspect comparable au rachitisme vitamino-dépendant (SCHENK R. et coll., 1973 - ALCOCK N.W., 1972). L'aspect histologique est toutefois différent : le cartilage des oiseaux rachitiques est caractérisé par une accumulation des cellules prolifératives, tandis que l'EHDP provoque une augmentation des cellules hypertrophiques (BISAZ S. et coll., 1975).

Ceci suppose un mécanisme différent, cellulaire pour la vitamine D dont la carence bloque la transformation des cellules prolifératives en cellules hypertrophiques, et seulement physico-chimique pour l'EHDP, sans altération cellulaire décelable.

1.3. L'effet de l'EHDP sur la minéralisation peut s'expliquer par une action directe sur la formation du cristal d'apatite, par une intervention sur le fonctionnement des vésicules calcifiantes extracellulaires, (BONUCCI E. 1971), mais une action cellulaire ne peut pas être formellement exclue.

Quoiqu'il en soit, il est important de noter que l'inhibition de la minéralisation est réversible à l'arrêt du traitement après un certain délai (KING W.R. et coll., 1971), sélective, n'altérant pas la nature protéique, et qu'elle est variable suivant l'espèce, la dose et la durée du traitement. Globalement, l'accumulation de tissu ostéoïde apparaît chez le rat à partir de 1 mg/kg/j. par voie parentérale, ce qui correspond à une dose orale de 10 mg/kg/j. environ. (GASSER A.B. et coll., 1972).

BORIS a montré que lorsque la SCT est administrée en même temps que l'EHDP pendant 10 jours, le développement de la plaque épiphysaire du tibia de rat n'est pas significativement différent de celui des rats témoins. (BORIS A. et coll., 1979). En fait, il est probable que dans ces conditions le défaut de minéralisation induit par l'EHDP n'apparaît pas en raison de l'inhibition du recrutement cellulaire provoqué par la calcitonine.

Enfin, BAXTER a récemment montré que le 1-25 déhydroxy-vitamine D3 peut corriger partiellement l'effet inhibiteur de l'EHDP sur la minéralisation *in vivo* (BAXTER L.A. et coll., 1979).

2. Action du Cl_2MDP .

Inversement, le Cl_2MDP n'inhibe pas la minéralisation du cartilage même à hautes doses (GASSER A.B. et coll., 1972, SCHENK R. et coll., 1973) et ne bloque pas non plus la minéralisation osseuse quelle que soit la posologie (RUSSELL R.G.G. et coll., 1973). Après double marquage par la tétracycline, on note même une diminution plutôt qu'une augmentation du tissu ostéoïde sur des côtes prélevées chez des chiens traités pendant deux ans par du Cl_2MDP (FLORA L. et coll., 1979).

Cette différence entre l'EHDP et le Cl_2MDP est surprenante puisque tous les deux ont une activité comparable sur la formation et la dissolution du cristal d'apatite et sur la prévention des calcifications ectopiques des tissus mous. Cette discordance suggère l'existence de mécanismes métaboliques cellulaires à l'origine de l'action inhibitrice de la minéralisation par l'EHDP. L'absence de dépression de la minéralisation osseuse en présence de Cl_2MDP fait tout l'intérêt thérapeutique de ce produit.

d) Effets des DP sur la résorption osseuse.

1. Action sur la résorption osseuse in vitro.

Contrairement au PPI, les DP inhibent la résorption osseuse à de très faibles concentrations, de l'ordre de 10^{-6} M.

Les DP préviennent la résorption osseuse du calvaria de souris induite par la PTH, la perte osseuse étant mesurée par méthode morphologique (RUSSELL R.G.G. et coll., 1970 b) ou par mesure de la libération de Ca^{45} par l'os (REYNOLDS J.J. et coll., 1972).

Les DP bloquent aussi la résorption osseuse induite par les lipopolysaccharides (ROWE D.J. et HAUSMANN E., 1976) ainsi que l'ostéolyse induite par des tumeurs osseuses in vitro (JUNG A. et coll., 1979).

Récemment, on a pu montré sur des cultures de tissu osseux de rats préalablement marqués au Ca^{45} que la résorption osseuse induite par la PTH, la prostaglandine E2 ou l'ostéoclast activating factor était totalement inhibée par des concentrations de $3,3 \times 10^{-5}$ M de Cl_2MDP ou d'APD. L'EHDP, inefficace à cette concentration, n'est actif qu'à 10^{-4} M (SPIRO T.P. et MUNDY G., 1980).

GALASKO a comparé l'efficacité de différents anti-inflammatoires non stéroïdiens connus comme inhibant la synthèse des prostaglandines et de deux diphosphonates (l'EHDP et le Cl_2MDP) sur l'ostéolyse induite expéri-

mentalement par des tumeurs mammaires humaines ou par le carcinome VX2 du lapin. Le Cl_2MDP ($2,4 \times 10^{-5} \text{ M}$) et les propioniques (de 10^{-5} M à 10^{-7} M) sont les plus efficaces. La plus forte inhibition de la résorption est obtenue par l'association Cl_2MDP et Indométhacine. L'EHDP est le plus souvent inactif (GALASKO C.S.B., et coll., 1980 - GALASKO C.S.B. et coll., à paraître). Il est toutefois regrettable que le Cl_2MDP n'ait été testé qu'à une seule concentration, à priori trop élevée.

D'une façon générale, le Cl_2MDP est environ dix fois plus actif que l'EHDP pour bloquer la résorption osseuse, et cette différence est notée dans tous les modèles expérimentaux (REYNOLDS J.J. et coll., 1972 - MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1977).

Les DP ont été comparés à la calcitonine, connue pour son effet inhibiteur de la résorption osseuse. Le Cl_2MDP et la calcitonine préviennent tous deux l'augmentation de libération du Ca^{45} et de production d'acide lactique par l'os soumis à l'action de la PTH. Toutefois, le Cl_2MDP bloque l'augmentation des activités en phosphatase acide et pyrophosphatase acide provoquée par la PTH, alors que la calcitonine est sans effet sur les diverses phosphatases et pyrophosphatases (MORGAN D.B. et coll., 1973 a). De plus, contrairement à la calcitonine, l'EHDP et le Cl_2MDP n'ont pas d'effet sur la concentration basale de l'os en $3' - 5' \text{ AMP cyclique}$ et ils n'empêchent pas l'élévation de l'AMP cyclique induite par la PTH (GEBAUER U. et coll., 1976).

L'inhibition de la résorption osseuse par les DP ne passe donc pas par une action sur l'adényl-cyclase, ce qui n'est pas étonnant puisque le Cl_2MDP agit sur la résorption que celle-ci soit provoquée par la PTH ou par tout autre agent. (FLEISCH H. et coll., 1969 a).

2. Action sur la résorption osseuse *in vivo*.

2.1. L'inhibition de la résorption osseuse par les DP a été confirmée par les études chez l'animal :

les DP réduisent la réponse hypercalcémique induite par la PTH chez des rats thyroparathyroïdectomisés (FLEISCH H. et coll., 1968 a - RUSSELL R.G.G. et coll., 1970 b). Chez le rat thyroparathyroïdectomisé soumis à un régime pauvre en calcium, le Cl_2MDP (10 mg/kg/j) annule complètement l'hypercalcémie induite par le fragment 1-34 de la PTH humaine injecté de façon continue pendant 15 jours (DOPPELT S.H. et coll., 1979).

un argument direct est apporté par l'étude *in vitro* d'occiputs de souris qui ont reçu depuis la naissance de l'EHDP ou du Cl_2MDP . L'inhibition de la résorption est attestée par les modifications osseuses morphologiques et histologiques qui sont comparables à celles de l'ostéopétrose des souris grises létales (REYNOLDS J.J. et coll., 1973).

2.2. Des effets analogues sont observés sur le modelage épiphysaire et métaphysaire chez des rats traités par de fortes doses de Cl_2MDP . L'inhibition de la résorption est toujours beaucoup plus marquée avec le Cl_2MDP qu'avec l'EHDP à doses égales et plus intense avec l'APD qu'avec le Cl_2MDP . (LEMKES H.P.J. et coll., 1977).

2.3. Un modèle particulièrement intéressant *in vivo* est représenté par l'injection chez le rat de cellules provenant de tumeur de Walkers ; l'injection intra-artérielle provoque des lésions ostéolytiques diffuses du membre concerné. L'injection d'EHDP ou de Cl_2MDP pendant 10 jours à partir du jour de l'innoculation réduit de façon importante l'ostéolyse jugée par l'efflux du Ca^{45} et par le contenu osseux en hydroxyproline (JUNG A. et coll., 1979). De même l'APD prévient l'hypercalcémie induite par une tumeur de Walker induite chez le rat (MINNE H. et coll., 1979).

3. Action des DP sur l'ostéoporose expérimentale.

Les résultats sont parfois contradictoires et sensiblement différents pour l'EHDP et le Cl_2MDP .

3.1. L'ostéoporose d'immobilisation, provoquée par section nerveuse d'un membre, se traduit par une perte osseuse excessive qui est nettement réduite par l'administration d'EHDP ou de Cl_2MDP à des doses aussi faibles que 0,01 mg/kg/j. par voie sous-cutanée (FLEISCH H. et coll., 1969 b MUHLBAUER R.C. et coll., 1971) et l'action est la même après administration orale (MICHAEL W.R. et coll., 1971). A doses égales, le Cl_2MDP est généralement plus efficace que l'EHDP. Les polyphosphates et la calcitonine se sont montrés inefficaces, (MUHLBAUER R.C. et coll., 1971 - RUSSELL R.G.G. et coll., 1972), ainsi que le fluorure de sodium (LANE J.M. et STEINBERG M.E., 1973 - STEINBERG M.E. et coll., 1973).

Des arguments expérimentaux ont récemment confirmé l'action du Cl_2MDP sur l'ostéoporose d'immobilisation au niveau cellulaire (MARTINO L.J. et SEIDEMAN B., 1980) : l'accroissement de la population ostéocytaire active dans la corticale du tibia de rats immobilisés est prévenu par l'administration de Cl_2MDP (4 mg P/kg).

3.2. L'EHDP est inefficace sur la perte osseuse accrue du rat rendu urémique, alors même que la concentration osseuse de l'EHDP est élevée du fait de sa mauvaise élimination rénale (KAYE M., 1973). Par contre, le Cl_2MDP est aussi efficace que le 25 OH vitamine D3 pour restaurer un os normal, en terme de minéral osseux et de maturation de la trame protéique chez le rat urémique (RUSSELL R.G.G. et coll., 1975).

3.3. Les effets sur l'ostéoporose cortisonique expérimentale sont variables : l'EHPD est sans effet sur la perte osseuse (CABANELA M.E. et JOWSEY J., 1971) alors que le Cl_2MDP à la dose de 4 mg/kg/j. a un effet protecteur partiel sur l'ostéoporose due à un traitement corticoïde chez le lapin : la perte osseuse, mesurée radiologiquement et cliniquement est nettement diminuée, de même que les surfaces de résorption sur les coupes histologiques mais le Cl_2MDP est sans effet sur la raréfaction des surfaces doublement marquées et sur les modifications cellulaires. L'effet est beaucoup plus sensible si le Cl_2MDP est administré préventivement, moins net s'il est donné de façon concomitante aux corticoïdes (BLACK H.E. et JEE W.S., 1977).

3.4. Sur l'ostéoporose induite chez le chat par un régime riche en phosphore, l'EHPD à 5 et 10 mg/kg/j. est sans effet, alors que le Cl_2MDP à hautes doses (5 à 20 mg/kg/j.) semble avoir une influence discrète. La diminution de la perte osseuse n'est pas significative mais la rétention calcique mesurée par le strontium est plus importante que chez les témoins, et la réponse à la PTH est altérée (JOWSEY J. et HOLLEY K.E., 1973).

Finalement, les effets des DP sur l'ostéoporose expérimentale doivent être interprétés avec prudence en tenant compte :

- de l'animal utilisé, les animaux dont l'os est en remodelage (chat, chien, lapin) ayant une dynamique osseuse plus proche de celle de l'homme que ceux dont l'os est en situation de remodelage et de croissance permanente (souris, rat).
- du DP testé, le Cl_2MDP étant manifestement plus efficace que l'EHPD, surtout aux doses dont l'utilisation est rendue possible par l'absence d'effet dépressur de la minéralisation osseuse.

e) Effets des DP et du Cl_2MDP sur le remodelage osseux et le métabolisme phosphocalcique.

1. Etude de la balance calcique sous DP.

L'étude de la cinétique du calcium ^{45} permet d'individualiser les entrées (V_O^+) et les sorties (V_O^-) du calcium dans l'os, l'équilibre entre les deux reflétant les variations de la masse osseuse.

1.1. Lorsque l'on passe des rats d'un régime riche en calcium à un régime pauvre en calcium, la résorption osseuse, reflétée par V_O^- augmente progressivement. Cette élévation est prévenue par l'administration de doses croissantes d'EHPD ou de Cl_2MDP et le Cl_2MDP est plus actif que l'EHPD à doses équimolaires (GASSER A.B. et coll., 1972).

A petites doses, l'effet est comparable pour les deux DP : la balance calcique se stabilise à un niveau légèrement plus élevé (le contenu calcique de l'os est faiblement supérieur à celui d'un rat non traité), mais ne varie plus ($V_O^+ = V_O^-$). La réduction du taux de résorption osseuse s'accompagne donc d'une réduction équivalente de l'accrétion calcique.

A fortes doses, le turn over osseux est diminué mais les effets sur la balance calcique sont différents pour l'EHDP et le Cl_2MDP : en présence de Cl_2MDP , la balance calcique est équilibrée, par réduction équivalente de V_O^+ et V_O^- alors que sous EHDP à fortes doses la balance calcique devient nettement moins positive car V_O^+ chute beaucoup plus que V_O^- , avec diminution du contenu calcique osseux. Le déséquilibre est le reflet de l'inhibition directe de la minéralisation par l'EHDP, phénomène qui ne s'observe pas avec le Cl_2MDP .

Les effets obtenus avec l'APD sont qualitativement comparables à ceux obtenus avec le Cl_2MDP (REITSMA P.H. et BIJVOET O.L.M., 1979).

1.2. Si l'on compare les effets du Cl_2MDP et de la parathyroïdectomie chez le rat sur les entrées et les sorties du calcium au niveau de l'os, sur l'absorption digestive et l'élimination urinaire du calcium, on s'aperçoit que les effets sont identiques, mis à part l'effet sur la calcémie qui est abaissée après thyroparathyroïdectomie, alors qu'elle se maintient à un taux normal sous Cl_2MDP (MORGAN D.B. et coll., 1975). Il semble que la résorption osseuse accrue induite par le régime pauvre en calcium soit sous la dépendance d'un mécanisme indépendant de la parathormone et résistant au Cl_2MDP (MORGAN D.B. et coll., 1973 b). Il pourrait s'agir d'un métabolite de la vitamine D (FLEISCH H. et coll., 1974). Par ailleurs, les constatations précédentes suggèrent que le Cl_2MDP n'agit pas par blocage des effets de la PTH (MORGAN D.B. et coll., 1975).

1.3. Chez l'homme, l'EHDP provoque une hyperphosphorémie par augmentation probable du taux de réabsorption tubulaire du phosphore urinaire. Cet effet de l'EHDP sur la clearance rénale du phosphore est indépendante de la PTH. (RECKER R.R. et coll., 1973) et s'expliquerait par une élimination compétitive de l'EHDP et du phosphore (TROEHLER H. et coll., 1975).

En revanche, le Cl_2MDP ne modifie pas l'élimination rénale du phosphore alors que la clearance de l'EHDP et du Cl_2MDP sont très voisines (BONJOUR J.P. et coll., 1978).

2. Le remodelage osseux sous D.P.

2.1. Le mécanisme de l'effet dépresseur des DP sur la formation osseuse n'est pas encore élucidé :

- les DP pourraient inhiber directement la synthèse de la matière protéique de l'os, puisque l'hydroxylation de la proline est inhibée en présence de DP in vitro, mais GUENTHER a montré récemment que la synthèse de glycosaminoglycanes et de collagène par des chondrocytes de lapin en culture est augmentée en présence de Cl₂MDP (GUENTHER H.L. et coll., 1977).

- les DP pourraient agir directement puisque le degré de minéralisation de la matrice est un facteur de régulation probable de l'activité de synthèse des ostéoblastes (MINKIN C. et coll., 1974).

quelqu'en soit le mécanisme, l'inhibition de l'apposition ostéoblastique et de la synthèse du collagène de la matrice osseuse est nettement moins intense que l'inhibition de la résorption ostéoclastique et du catabolisme du collagène osseux (MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1975).

2.2. L'étroite corrélation entre les variations de l'apposition et de la résorption osseuse suggère un mécanisme régulateur reliant les deux. L'hypothèse d'une succession chronologique de la résorption puis de la formation osseuse, déterminée par la différenciation des ostéoclastes induisant secondairement la synthèse des ostéoblastes (FROST H.M., 1964) permet d'expliquer ce couplage.

Les études les plus récentes sur les populations cellulaires de l'endoste confirment l'existence de ce couplage (EVANS R.A. et coll., 1979) et montrent que l'inhibition de la résorption est fonction du logarithme de la dose de Cl₂MDP. Suivie à long terme, l'inhibition de la résorption par les DP et surtout par le Cl₂MDP provoquerait un arrêt dans le recrutement de nouvelles unités multicellulaires du remodelage de FROST et freinerait l'ensemble du remodelage osseux.

f) Les DP et le métabolisme de la vitamine D.

1. EHDP et Vitamine D.

Les effets de l'EHDP sur le métabolisme de la vitamine D ont été largement étudiés et certains d'entre eux sont probablement applicables au Cl₂MDP.

1.1. Dans le modèle précédent de rats soumis à un apport calcique réduit, l'EHDp à fortes doses (10 mg/kg/j.) entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium, qui est proportionnelle à la réduction des entrées de calcium dans l'os (BONJOUR J.P. et coll., 1972 - BONJOUR J.P. et coll., 1975). Les modifications du cartilage épiphysaire surviennent quelques heures après l'administration d'EHDp et précèdent la baisse de l'absorption calcique intestinale de trois jours environ (SCHENK R. et coll., 1973). Cette réduction de l'absorption semble être spécifique pour le calcium. Elle s'accompagne d'une baisse sélective de la protéine transporteuse de calcium, de la diminution d'une enzyme (Ca-stimulated) ATPase située dans la bordure en brosse de la muqueuse duodénale (BONJOUR J.P. et coll., 1972) et d'une réduction de la concentration en 1-25 (OH)₂ D₃ dans la muqueuse intestinale (HILL L.F. et coll., 1973). Ces anomalies étant comparables à celles que l'on observe dans les carences en vitamine D ou en l'un de ses métabolites actifs, il était logique de penser que l'EHDp puisse interférer avec la synthèse d'un métabolite de la vitamine D, notamment le dérivé 1-25 fabriqué dans le rein et qui est une véritable hormone active notamment sur l'absorption calcique intestinale. Ainsi, chez le poulet traité par de fortes doses d'EHDp, l'activité en 1 hydroxylase rénale est fortement déprimée (BAXTER L.A. et coll., 1974).

Par ailleurs, de faibles doses de 1-25 dihydroxyvitamine D₃ peuvent rétablir l'absorption calcique inhibée par l'EHDp alors que des doses dix fois plus importantes de cholécalférol (vitamine D₃) ou de 25 hydroxyvitamine D₃ sont inefficaces (BONJOUR J.P. et coll., 1973 a). Des arguments directs montrent que l'EHDp à fortes doses (10 mg/kg/j.) mais pas à faibles doses (0,1 à 1 mg/kg/j.) inhibe la synthèse du 1-25 dihydroxyvitamine D₃ par le rein de rat (HILL L.F. et coll., 1973) ou de poulet (BONJOUR J.P. et coll., 1973 a).

1.2. L'explication de cette inhibition de la 1-25 (OH)₂ D₃ par l'EHDp prête à discussion :

il peut s'agir d'un effet direct de l'EHDp sur la 1-hydroxylase mais aucune preuve n'a été fournie. Pour certains (FRASER D.R., 1980), cette action directe de l'EHDp sur la 1-hydroxylase s'explique par les modifications de la régulation du calcium intra-mitochondrial sous EHDp (GUILLAND D.F. et coll., 1975 a) et ne passerait donc pas par la PTH.

— En fait, il semble plutôt s'agir d'un mécanisme indirect, rendant mieux compte de l'effet variable de l'EHDp en fonction de sa dose :

. Les fortes doses d'EHDp inhibent la minéralisation osseuse et bloquent l'influx calcique, avec tendance hypercalcémique. La freination de la synthèse du 1-25 (OH)₂ D₃, probablement sous la dépendance d'une baisse

de la sécrétion parathyroïdienne, semble alors une réponse homéostatique logique (BONJOUR J.P. et coll., 1975),

. Les faibles doses d'EHDP inhibent la résorption osseuse sans déprimer fortement la minéralisation osseuse : la tendance est cette fois-ci à l'hypocalcémie, expliquant la nécessité d'une absorption intestinale de calcium accrue. Cette hypothèse expliquerait la stimulation de la synthèse du 1-25 (OH)₂ D₃ observée lorsque l'EHDP est administré à la dose de 1 mg/kg/j. (GUILLAND D.F. et coll., 1975 b) mais explique mal l'inefficacité de la PTH exogène à augmenter l'absorption intestinale du calcium lorsque celle-ci est déprimée sous traitement par l'EHDP chez le rat (BONJOUR J.P. et coll., 1977).

Ces interférences entre EHDP et vitamine D ne doivent pas faire considérer la vitamine D comme l'intermédiaire de l'action de l'EHDP sur l'os. La chronologie des effets (SCHENK R. et coll., 1973) de même que l'aspect histologique différent de l'épiphyse après administration d'EHDP et après carence en vitamine D plaident fortement pour une action directe de l'EHDP sur la minéralisation osseuse. La relation entre vitamine D et EHDP peut toutefois avoir une implication thérapeutique puisque l'inhibition de la minéralisation peut être partiellement corrigée par le 1-25 (OH)₂ D₃ (BAXTER L.A. et coll., 1979).

2. Cl₂MDP et vitamine D.

2.1. Contrairement à l'EHDP, le Cl₂MDP à hautes doses augmente l'activité ATPasique des bordures en brosse de la muqueuse duodénale (MORGAN D.B. et coll., 1971). Il ne réduit jamais l'absorption intestinale du calcium chez le rat et le poulet et ceci est à rapprocher du fait qu'il ne réduit pas la balance calcique chez le rat, puisqu'il ne déprime pas la minéralisation osseuse comme le fait l'EHDP (MORGAN D.B. et coll., 1971).

2.2. Le Cl₂MDP à la dose de 10 mg/kg/j. en injection sous cutanée provoque une réduction marquée du 1-25 (OH)₂ D₃ dans le plasma, le rein et la muqueuse intestinale de rats carencés en vitamine D à qui l'on injecte de la vitamine D marquée (HERRATH D. et coll., 1973), mais il n'inhibe pas l'activité de la 1-25 hydroxylase chez des poulets recevant des doses normales de vitamine D (Documentation PROCTER and GAMBLE Company, non publiée).

Là encore, les effets du Cl₂MDP sur le métabolisme de la vitamine D doivent être interprétés en fonction de l'homéostasie phosphocalcique et ne doivent pas être considérés comme un mode d'action possible du Cl₂MDP sur l'os.

g) Mécanisme d'action des D.P.

Ainsi, les DP étudiés initialement pour leur propriété d'inhiber les calcifications ectopiques influencent profondément le métabolisme phosphocalcique et la multiplicité de leurs effets suggère un mécanisme d'action complexe, probablement non univoque. Par ailleurs, les nombreuses inconnues qui persistent dans la connaissance des mécanismes biochimiques de la calcification (URIST M.R., 1976) rend délicate l'interprétation précise des modifications constatées sous D.P.

1. Action physico-chimique.

Un mode d'action purement physico-chimique, fondé sur leur analogie structurale avec le PPI et vérifié expérimentalement, ne semble pas pouvoir rendre compte de l'ensemble des effets des DP. Par exemple, la prévention de l'arthrite expérimentale induite par l'adjuvant de Freund est difficilement explicable par l'effet des DP sur le minéral osseux. De plus, il n'explique pas les différences entre les effets obtenus avec l'EHDp et le Cl₂MDP : ainsi le Cl₂MDP est plus actif sur la résorption osseuse que l'EHDp, alors qu'il inhibe moins fortement la dissolution du cristal d'apatite. De même, comment expliquer que le Cl₂MDP n'inhibe pas la minéralisation de l'os et du cartilage, alors qu'il inhibe la formation du cristal *in vitro* et la calcification des tissus mous *in vivo* de façon comparable à l'EHDp ?

C'est pourquoi on suppose actuellement l'existence d'un effet cellulaire direct des DP. Un nombre croissant d'arguments expérimentaux, d'inégale valeur, semblent appuyer cette hypothèse.

2. Effets des DP sur la morphologie et la structure cellulaire.

Les DP entraînent des modifications de la morphologie des cellules du cartilage épiphysaire (BISAZ S. et coll., 1975) et des cellules osseuses métaphysaires du rat (SCHENK R. et coll., 1973 - ROWE D.J. et HAUSMANN E 1976 - MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1977 - MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1979). A doses égales cet effet est toujours beaucoup plus prononcé avec le Cl₂MDP qu'avec l'EHDp.

Les DP agissent de façon préférentielle, voire spécifique sur les ostéoclastes dont le nombre augmente, avec augmentation du nombre des noyaux et, en microscopie électronique, réduction des vacuoles cytoplasmiques et de la bordure en brosse (MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1979), sous fortes doses de Cl₂MDP (20 mg/kg/j.).

L'altération des autres cellules est beaucoup moins importante, parfois indétectable, mais on a pu observer une réduction du nombre des ostéoblastes (MILLER S.C. et JEE W.S.S., 1977) et un aspect d'ostéocytes inactifs en microscopie électronique (WEISBRODE S. et coll., 1977).

Enfin, l'étude en microscopie électronique d'os de lapins et de rats traités par 5 mg/kg/j. d'EHDP par voie I.M. ou sous-cutanée pendant une à deux semaines montre l'accumulation transitoire de structures cristalloïdes dans les mitochondries des ostéoblastes, des ostéocytes d'apparence anormale par rapport aux animaux non traités, et dans les ostéoclastes des anomalies portant sur les noyaux et les organites cytoplasmiques (réticulum, appareil de Golgi, lysosome) signant une baisse d'activité de ces cellules (PLASMANS C. M.T. et coll., 1980).

Des modifications de la concentration calcique de la phase minérale peuvent induire des modifications cellulaires (BISAZ S. et coll., 1975 - SCHENK R. et coll., 1973) mais une telle altération des ostéoclastes, étroitement corrélée avec les effets sur la résorption osseuse, témoigne plutôt d'un effet cellulaire direct des DP. Lorsque l'on sait que les cristaux d'apatite, fragmentés dans un premier temps dans la phase extra-cellulaire sont ensuite phagocytés par les ostéoclastes et dégradés dans leurs lysosomes (BONUCCI E., 1974), on peut concevoir que les DP, absorbés à la surface de ces cristaux, puissent être phagocytés par les ostéoclastes où ils perturberaient le métabolisme cellulaire. Il n'existe pas actuellement d'arguments directs prouvant la captation cellulaire des DP *in vivo*, mais on a pu montrer récemment (FAST D.K. et coll., 1978) que les DP ajoutés de façon répétée et à des concentrations relativement hautes (10^{-3} M) s'accumulaient dans les cellules de tissu conjonctif en culture.

3. Effets sur le 3' - 5' AMP cyclique et relation avec la parathormone.

Les DP sont des analogues du PPi qui est le deuxième produit de l'hydrolyse de l'ATP en 3' - 5' AMP cyclique dans les membranes cellulaires et dans de nombreux tissus. L'AMP cyclique, qui est le relai de beaucoup d'actions hormonales, pourrait donc être le point d'impact des DP. De fait, les DP inhibent l'adényl cyclase rénale stimulée par la PTH (PILCZYK R. et coll., 1972) et l'adényl cyclase hépatique stimulée par le glucagon (EISMAN J.A. et coll., 1974). Le Cl₂MDP se montre actif à des doses nettement plus faibles que l'EHDP.

Toutefois, l'EHDP et le Cl₂MDP n'influencent pas la concentration basale en AMP cyclique dans l'os, et les doses de DP suffisantes pour inhiber la résorption osseuse induite par la PTH sont sans effet sur l'élévation simultanée d'AMP cyclique (GEBAUER U. et coll., 1976). De même, l'EHDP ne

freine pas l'hyperphosphaturie et l'excrétion accrue d'AMP cyclique induite par la PTH chez le rat (TALMAGE R.V. et ANDERSON J.J.B., 1974) ou chez l'homme (RECKER R.R. et coll., 1973).

Récemment, YARRINGTON a montré chez des vaches enceintes soumises à des variations importantes de la calcémie que le Cl_2MDP modifie la réponse des mécanismes de maintien de l'homéostasie calcique par un effet primaire sur l'os, indépendant des modifications de la sécrétion parathyroïdienne (YARRINGTON J.T. et coll., 1977).

En conclusion il semble donc que l'effet des DP, tout au moins sur la résorption osseuse, ne passe pas par une action sur l'adényl cyclase.

4. Effets des DP sur les pyrophosphatases.

4.1. Il est logique de penser que les DP, du fait de leur analogie structurale avec le PPi, puissent agir sur les phosphatases et les pyrophosphatases.

Selon les conditions d'utilisation, les DP peuvent activer ou inhiber les pyrophosphatases d'os et de cartilage (FELIX R. et FLEISCH H., 1974 - FELIX R. et FLEISCH H., 1975 - WOLTGENS J.H.M. et coll., 1973). La signification de ces effets observés *in vitro* est difficile à préciser compte tenu de l'incertitude qui existe sur les concentrations de substrats et d'inhibiteurs dans les tissus squelettiques *in vivo*.

4.2. Il semble toutefois que l'on puisse dégager deux effets probables et concourant tous deux à expliquer l'inhibition de la résorption osseuse par les DP.

le Cl_2MDP , à des concentrations beaucoup plus faibles que l'EHDP, augmente considérablement, mais de façon réversible, l'activité de la phosphatase alcaline de calvaria de souris en culture (FELIX R. et FLEISCH H., 1979). Cette action est confirmée *in vivo* sur la plaque épiphysaire du poulet dont la phosphatase alcaline totale et la phosphatase alcaline des vésicules calcifiantes sont augmentées après traitement par le Cl_2MDP (FELIX R. et FLEISCH H., 1979). De même chez le rat le Cl_2MDP est capable d'augmenter le contenu osseux en phosphatase alcaline indépendamment des effets de la parathormone, de la calcitonine et de l'apport calcique alimentaire (WEISBRODE S.E. et coll., 1978).

les DP inhibent l'activité des phosphatases acides lysosomiales de l'os et du foie (FELIX R. et coll., 1976). Ces enzymes ont une activité pyrophosphatase et sont impliquées dans les phénomènes de résorption osseuse. Le Cl_2MDP est beaucoup plus actif que l'EHDP et il est possible que la plus gran-

de inhibition de la résorption par le Cl_2MDP que par l'EHDP soit en relation avec cet effet. Le Cl_2MDP pourrait agir in situ lorsque les fragments d'apatite recouverts de Cl_2MDP et libérés lors de la résorption sont phagocytés par les ostéoclastes et migrent dans les lysosomes (BONUCCI E., 1974).

5. Les effets métaboliques des DP.

Des arguments supplémentaires pour un effet cellulaire direct des DP est tiré de l'étude de l'influence des DP sur l'activité métabolique des cellules osseuses.

5.1. In vitro, les DP ralentissent la libération de calcium par les mitochondries lorsqu'ils sont ajoutés in vitro ou injectés à l'animal (GUILLAND D.F. et coll., 1974). Le calcium mitochondrial et intracytoplasmique réglant les activités métaboliques de la cellule, les DP pourraient moduler par ce biais l'activité cellulaire. Cette action sur le calcium intramitochondrial pourrait expliquer une éventuelle inhibition de la synthèse du $1\text{-}25(\text{OH})_2\text{D}_3$ au niveau du rein (GUILLAND D.F. et coll., 1975 a).

5.2. Le métabolisme du glucose a été le plus étudié :

- l'EHDP et le Cl_2MDP diminuent la production de lactate par les cellules osseuses en culture de tissu (MORGAN D.B. et coll., 1973 a) et par des cellules osseuses isolées (ENDE J.J., 1978). Le Cl_2MDP agit à doses 4 fois moindre que l'EHDP.

la consommation de glucose par les cellules en culture est inhibée par les DP (FAST D.K. et coll., 1978 - FELIX R. et coll., 1977).

- la glycolyse est donc globalement diminuée par les DP qui augmentent par ailleurs la teneur en glycogène des cellules de cartilage en culture (FELIX R. et coll., 1980).

- enfin, les DP freinent la voie métabolique du pentose phosphate et modifient l'activité du cycle de l'acide citrique (ENDE J.J. et VROOIJEN H.J.M. 1979).

5.3. Un effet cellulaire direct des DP semble même intervenir dans l'inhibition de la minéralisation : l'EHDP déprime in vivo la synthèse des glycosaminoglycanes dans le cartilage épiphysaire de rat (LARSSON S.E., 1976). L'EHDP et le Cl_2MDP à fortes doses inhibent la production et l'agré-gation des protéoglycans du cartilage du chien, par un effet cellulaire métabolique distinct des modifications du transport du calcium dans le cartilage (PALMOSKI M. et BRANDT K., 1978).

5.4. Ces effets métaboliques des différents DP ne sont pas identiques quantitativement (expliquant les effets parfois discordants du Cl_2MDP et de l'EHDp) mais aussi qualitativement. Ainsi, le Cl_2MDP pourrait agir sur la résorption en inhibant la production acide (attestée par l'inhibition de la glycolyse et de la production d'acide lactique), alors que d'autres DP comme l'APD, qui sont sans effet sur la consommation de glucose agiraient sur la résorption par un mécanisme différent (FELIX R. et FLEISCH H., 1979).

Au total, il persiste de nombreuses inconnues dans le mécanisme intime de l'action des DP, mais la totalité de leurs effets ne peut s'expliquer par la seule action sur le cristal d'apatite. L'existence d'un impact direct des DP sur les cellules et notamment sur les ostéoclastes est hautement probable, mais les modifications métaboliques qui président à cette action restent à trouver.

Ainsi les DP, analogues structuraux du PPi , possèdent les mêmes propriétés inhibitrices sur la dissolution et la fixation du calcium osseux, mais ils sont utilisables en thérapeutique du fait de leur résistance à l'hydrolyse enzymatique. Le Cl_2MDP est dans cette famille un composé particulièrement intéressant. Il empêche in vivo la calcification des tissus mous, mais contrairement à l'EHDp il n'inhibe pas la minéralisation de l'os et du cartilage, même aux plus hautes doses. Par ailleurs, le Cl_2MDP est un inhibiteur puissant de la résorption osseuse, quel qu'en soit la cause, en raison de son action anti-ostéoclastique majeure, tant in vitro qu'in vivo. Ces propriétés s'expliquent probablement à la fois par un mode d'action physicochimique sur le cristal osseux et par un effet cellulaire direct.

V. L'utilisation clinique des DP et du Cl_2MDP .

Les applications thérapeutiques des DP ont fait l'objet de plusieurs revues générales (FLEISCH H., 1973 - RUSSELL R.G.G. et SMITH R., 1973 RUSSELL R.G.G., 1976 a - FLEISCH H. et FELIX R., 1979).

Nous envisagerons brièvement les champs d'application possibles des DP et la place du Cl_2MDP dans ces diverses affections.

Schématiquement, on peut dire que l'inhibition de la croissance des cristaux par les DP est à la base de leur utilisation possible contre les calcifications ectopiques ou anormales, et que l'inhibition de la résorption osseuse conduit à essayer les DP dans les maladies ostéolytiques et dans celles où le turn over est accéléré.

a) Les DP, marqueurs osseux.

La haute affinité des DP pour le minéral osseux est exploitée en scintigraphie osseuse (SUBRAMANIAN G. et Mc AFEE J.G., 1971 - SUBRAMANIAN G. et coll., 1975). Outre le pyrophosphate, l'EHDP est couramment utilisé, complexé en présence d'étain à un émetteur gamma : le technetium 99.

Il a été montré récemment que l'EHDP possède in vitro une haute affinité de liaison avec le cartilage et le collagène, et que cette liaison, ainsi que celle de l'EHDP avec l'os est fortement augmentée par l'adjonction d'Erbium (EVANS C.H. et MEARS D.C., 1980).

b) Les DP dans les maladies comportant des calcifications anormales.

Nous serons brefs sur ces indications car seul l'EHDP semble logique dans ces maladies. En effet, l'efficacité de l'EHDP dans ce cas est liée à son effet inhibiteur sur la minéralisation, que l'on ne retrouve pas avec le Cl_2MDP aux doses utilisées. De fait, seul l'EHDP a été testé avec plus ou moins de succès.

1. La myosite ossifiante progressive.

L'EHDP a été proposé pour prévenir la minéralisation de la matrice osseuse ectopique et pour inhiber la reminéralisation observée après exérèse chirurgicale des ossifications (BASSETT C.A.L. et coll., 1969 - WEISS I.W. et coll., 1971 - RUSSELL R.G.G. et coll., 1972 - GEMO W.B. et WHITESIDE I.A., 1973). L'EHDP entraîne souvent une amélioration transitoire mais il existe généralement un rebond des phénomènes d'ossification à l'arrêt du traitement. Par ailleurs, aux posologies efficaces (20 mg/kg/j.), le risque d'ostéomalacie n'est pas négligeable.

2. La dermatomyosite et la calcinose universelle.

Dans l'ensemble l'EHDP est décevant dans le traitement des calcifications ectopiques, sous-cutanées et musculaires, qui accompagnent la dermatomyosite et la sclérodermie (GEMO W.B. et WHITESIDE I.A., 1973 - METZGER A. et coll., 1974). CRAM a rapporté une amélioration notable d'un cas de calcinose universelle sous EHDP (CRAM R.L. et coll., 1971).

3. Les DP dans les autres types de calcifications ectopiques.

3.1. Chez les malades ayant subi une arthroplastie de hanche, l'EHDP retarde l'apparition des calcifications péri-articulaires fréquemment observées mais celles-ci apparaissent à l'arrêt du traitement (BIJVOET O.L.M. et coll., 1974). Comme c'est le cas dans la myosite ossifiante, l'EHDP n'empêche pas l'apparition de la matrice pré-osseuse ectopique, mais en bloque la minéralisation.

3.2. L'EHDP semble efficace pour prévenir les paraostéarthropathies qui surviennent chez les paraplégiques (STOVER S.L. et coll., 1976) alors que le Cl_2MDP semble inefficace dans cette indication (MINAIRE P. et coll., 1980 b).

4. La mélorhéostose.

L'EHDP à la dose de 20 mg/kg/j. a permis l'amélioration des douleurs et de la fixation scintigraphique chez un malade, mais la récurrence est survenue 5 mois après arrêt du traitement (BIED J.C. et coll., 1976).

5. Les DP dans la prévention du tartre et des caries dentaires.

Comme chez l'animal, l'EHDP peut prévenir l'apparition du tartre et des caries dentaires chez l'homme, et son adjonction à la pâte dentifrice est peut être une application intéressante (MUEHLEMAN H.R. et coll., 1970).

6. Les calculs rénaux.

Comme on l'a vu, l'EHDP et le Cl_2MDP inhibent la formation et la croissance des cristaux d'oxalate de calcium et de phosphate de calcium in vitro. Chez l'homme, seul l'EHDP a été testé, avec semble-t-il une réduction de la formation des calculs contenant du calcium dans les voies urinaires mais la posologie nécessaire (20 mg/kg/j.) entraîne des effets osseux indésirables (BAUMAN J.M. et coll., 1978).

c) Les DP dans la maladie de Paget.

L'os pagétique représente un terrain de choix pour juger des effets des traitements ostéoclastiques. L'EHDP a été largement expérimenté dans la maladie de Paget, et l'APD a été récemment testé. Nous y reviendrons à propos du Cl_2MDP que nous avons utilisé chez 64 pagétiques.

d) Les affections caractérisées par une perte excessive d'os.

1. Si l'on s'en tient aux données expérimentales, l'emploi des DP seuls est illogique dans les raréfactions osseuses à bas niveau de remodelage, comme c'est habituellement le cas dans l'ostéoporose sénile et post-ménopausique. L'EHDP s'est d'ailleurs montré inefficace chez 4 malades présentant une ostéoporose commune sénile (JOWSEY J. et coll., 1971), résultat confirmé par HEANEY (HEANEY R.P. et SAVILLE P.D., 1976). De même, le traitement de sept ostéoporotiques par l'APD s'est avéré peu encourageant (BIJVOET O.L.M., 1980).

2. Par contre, dans les ostéoporoses à haut niveau de remodelage, l'emploi des DP est plus logique. Comme chez l'animal, l'EHDP s'est montré inefficace dans l'ostéoporose d'immobilisation (LOCKWOOD D.R. et coll., 1975), mais nous verrons que le Cl_2MDP est très prometteur dans cette indication.

3. Du fait de son action antiostéoclastique puissante, le Cl_2MDP a été expérimenté dans l'hypercalcémie des métastases osseuses, dans l'hyperparathyroïdie primitive et dans la perte osseuse du myélome. L'APD a été testé dans les hypercalcémies malignes. Nous y reviendrons au cours de l'étude des 2 expérimentations que nous avons menées : le Cl_2MDP dans le traitement des hypercalcémies malignes et dans le traitement du myélome.

Ainsi, les indications cliniques des DP sont différentes d'un produit à l'autre, en raison de leurs propriétés pharmacologiques propres. Les indications du Cl_2MDP en pathologie osseuse sont larges, dans toutes les maladies comportant une résorption osseuse accrue.

* * *

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET PAR LE Cl_2 MDP

MATERIEL ET METHODES D'ETUDES.

A. LES MALADES.

Les effets du Cl_2MDP ont été étudiés chez 64 pagétiques, recrutés à la Clinique de Rhumatologie de l'Hôpital Edouard Herriot de LYON, Service du Professeur G. VIGNON et du Professeur P. MEUNIER. Tous ont été traités pendant six mois.

Le Cl_2MDP présenté sous la forme de comprimés dosés à 200 mg, a été fourni par The Procter and Gamble Company, Cincinnati, Ohio, U.S.A., avec laquelle ont été conçus les protocoles d'administration mis en oeuvre sous le contrôle de la Food and Drug Administration Américaine.

Tous les malades ont eu un bilan clinique, biologique et radiologique avant pendant et après traitement. Une scintigraphie osseuse a été faite avant et après traitement, ainsi qu'en cours de traitement lors de l'étude des 24 premiers cas. En outre, tous les malades ont subi une biopsie osseuse avant et à l'issue du traitement.

B. LES EXAMENS BIOLOGIQUES ET PARACLINIQUES.

Ils ont été effectués selon un calendrier que nous détaillerons pour chacune des deux études qui ont été réalisées successivement (24 cas puis 40 cas).

I. Les examens biologiques.

a) Les dosages sanguins.

A chacune des visites, avant pendant et après traitement, les malades ont subi une prise de sang à jeun pour :

- numération et formule globulaire avec compte de plaquettes,

glycémie, azotémie, uricémie, transaminases SGOT et SGPT, et, pour les malades de la deuxième étude, gamma-glutamyl transpeptidase (γ GT), ornithyl carbamyl transferase (OCT) et cholestérol,

examens phosphocalciques sur trois jours consécutifs comprenant calcémie (mg/l), phosphorémie (mg/l), phosphatase alcaline sérique (unités Bodansky/l). (M.C. CHAPUY, Laboratoire de Biochimie de la Clinique de Rhumatologie, Pavillon E. Hôpital Edouard Herriot),

- dosage radioimmunologique de la parathormone (iPTH),

un dosage de la calcitonine plasmatique, du 25 hydroxycholecalciférol (Laboratoire du Professeur FREDERICH, Hôpital Debrousse) et du 1-25 dihydroxycholecalciférol (Docteur U. TRECHSEL, Laboratoire du Professeur FLEISCH, Institut de Physiopathologie Berne - Suisse) a été pratiqué chez certains malades en cours de traitement.

— les malades ont subi avant et à l'issue du traitement un test aigu d'hypocalcémie provoquée à la calcitonine (BLANC D., 1976) : 100 unités de calcitonine synthétique de saumon (S.C.T.) sont injectés par voie intra-musculaire et l'on mesure 3 heures, 6 heures, 12 heures et 24 heures après l'injection la calcémie. La phosphorémie, la PTH et l'hydroxyprolinurie peuvent être également appréciées au décours du test. Le test à la SCT consiste principalement à évaluer l'ampleur maximale de la chute de la calcémie et son délai d'apparition par rapport à l'injection de SCT.

b) Les dosages urinaires.

Outre un bilan rénal comprenant diurèse de 24 heures, recherche d'une protéinurie et d'une glycosurie, il a été effectué à chaque visite des examens phosphocalciques sur les urines collectées pendant 2 ou 3 jours consécutifs avec dosage de la créatininurie (mg/24 h), de la calciurie (mg/g de créatinine urinaire/24 h), de la phosphaturie (mg/24 h), de l'hydroxyprolinurie totale (exprimée en mg/g de créatinine urinaire/24 h) ainsi que de l'AMP cyclique. (M.C. CHAPUY).

c) Les techniques de dosages.

Le calcium a été dosé par complexométrie avec le réactif de Patton et Reeder : valeurs normales : $98 \pm 2,8$ mg/l dans le sang, 170 ± 23 mg/g créat. U./24 h dans les urines. Le phosphore par méthode colorimétri-

que de Misson : valeur normale : $36,1 \pm 4,8$ mg/l. Les phosphatases alcalines par la méthode de Klein, Babson et Read avec conversion en unités Bodansky : valeurs normales de 0,5 U à 5 U. Bodansky /l. La parathormone a été dosée par méthode radio-immunologique avec un anticorps GP6 reconnaissant l'extrémité carboxyterminale, valeurs normales : 250 ± 134 pg/ml de 23 à 42 ans (n = 50) 367 ± 212 pg/ml de 42 à 60 ans (n = 30), et 507 ± 160 pg/ml de 60 à 90 ans (n = 47).

L'hydroxyprolinurie urinaire totale a été dosée par la méthode de Prockop et Udenfriend : valeur normale : $37,2 \pm 16,3$ mg/24 h soit $31,5 \pm 13,6$ mg/g creat. U./24 h. La créatinine a été dosée par la méthode de Jaffé automatisée par technicon. L'AMP cyclique urinaire a été dosée par la méthode de dilution isotopique : valeurs normales 2 à 4 micromoles par g de créatinine éliminée par 24 h.

Le 25 hydroxycholecalciférol a été dosé par liaison radio-compétitive avec la protéine transporteuse plasmaticque (BELSEY R., 1971 - FREDERICH A., 1975). Le 1-25 dihydroxycholecalciférol a été dosé par liaison radiocompétitive avec le récepteur cytosolique d'intestin de poulet rachitique (EISMAN J.A., 1976).

II. Les examens radiographiques.

Le bilan radiographique initial comprenait toujours des radiographies du bassin, de la colonne vertébrale, du crâne et en outre de toutes les autres pièces osseuses atteintes par la maladie, soit évidentes cliniquement, soit surtout décelées par la scintigraphie osseuse. Le même bilan a été fait en fin de traitement, et dans la première étude, au troisième mois de traitement.

III. Les scintigraphies osseuses.

Le marqueur utilisé est l'EHDP fixé en présence d'étain sur le Technetium 99. Le comptage et la lecture scintigraphique sont faites à la caméra 5 heures après l'injection d'une dose de 15 mCi du traceur. Pour chaque localisation pagétique on a établi chaque fois que cela était possible un indice de fixation par rapport au même os sain du côté opposé. Les pièces osseuses pagétiques médianes ont été comparées à la fixation sur une vertèbre saine de référence.

Une scintigraphie osseuse a été réalisée chez tous les malades initialement et en fin de traitement (6 mois), ainsi qu'au troisième mois de traitement pour les malades de la première étude.

Toutes les scintigraphies ont été effectuées sous le contrôle du Docteur L. MATHIEU au Centre de Médecine Nucléaire, Boulevard Pinel, LYON, (Professeur M. BERGER).

IV. Les biopsies osseuses.

a) Elles sont réalisées avec un trocart de 8 mm de diamètre intérieur, sous anesthésie locale du périoste externe et du périoste interne en un point toujours identique. Il s'agit d'une biopsie transfixiante de l'aile iliaque effectuée 2 cm en arrière de l'épine iliaque antéro-supérieure et 2 cm au-dessous du sommet de la crête iliaque.

Avant chaque biopsie, un double marquage par la tétracycline a été fait. Il consiste dans l'administration par voie orale de 600 mg par jour de déméthylchlorotétracycline (Declomycin® ou Ledemycine®) pendant deux jours puis après un arrêt de douze jours, à redonner le même produit à la même dose pendant quatre jours, la biopsie intervenant 2 à 7 jours après le dernier jour du deuxième marquage (FROST H.M., 1969).

Le cylindre osseux ainsi obtenu est inclus en Bioplastic Ward's ou en métacrylate sans décalcification préalable et traité en dix coupes séries non consécutives de 8 mm d'épaisseur dont quatre sont colorées par la méthode de Goldner, cinq par le Solochrome cyanine®, deux par le bleu de Toluidine à pH 4.3. En outre, quatre coupes non colorées de 20 mm d'épaisseur sont préparées pour l'analyse en fluorescence du double marquage par la tétracycline. Les coupes sont effectuées avec un microtome lourd Jung "K".

b) Les fragments osseux sont analysés quantitativement et les paramètres suivant sont évalués, selon des techniques déjà publiées (COURPRON P. et coll., 1976 - MEUNIER P.J. et coll., 1973 - MEUNIER P.J. et coll., 1975 b) :

1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Il représente le pourcentage de l'espace spongieux occupé par les travées osseuses, calcifiées ou non.

2. Les paramètres reflétant l'apposition osseuse.

2.1. Les paramètres ostéoïdes.

– *Volume ostéoïde (V.O.)* : il représente le pourcentage du tissu osseux spongieux occupé par du tissu ostéoïde. Il varie avec le sexe et l'âge.

– *Surfaces ostéoïdes trabéculaires (S.O.)* : elles correspondent au pourcentage de l'interface os-moëlle recouverte par du tissu ostéoïde. Elles diffèrent selon le sexe et l'âge.

– *Indice d'épaisseur des liserés ostéoïdes* : c'est le rapport volume ostéoïde/surfaces ostéoïdes $\times 100$. Il reflète l'épaisseur moyenne des liserés ostéoïdes. Il est constant, quels que soient l'âge et le sexe.

2.2. *La vitesse de calcification du tissu pré-osseux trabéculaire* : ce paramètre mesuré en fluorescence est exprimé en microns/jour, et indique la vitesse à laquelle le tissu ostéoïde élaboré par les ostéoblastes se calcifie. Sa mesure est possible grâce au double marquage du front de calcification par la tétracycline, dans l'os cortical et dans l'os spongieux.

3. Les paramètres reflétant la résorption osseuse.

Surfaces totales de résorption ostéoclastique (S.R.) : exprimées en pourcentage de l'interface os-moëlle encoché par les lacunes de Howship au niveau de l'os trabéculaire. Identiques dans les deux sexes, ces surfaces ne varient pas non plus avec l'âge.

– Le nombre d'ostéoclastes par mm² de coupe de tissu osseux spongieux.

Ces mesures ont été faites en distinguant l'os cortical et l'os spongieux sur les biopsies prélevées en os non pagétique et globalement sur les biopsies prises en zone pagétique.

Nous avons réalisé l'analyse histomorphométrique au Laboratoire de Recherches sur l'Histodynamique Osseuse (UNITE INSERM 234) avec l'aide de C. ALEXANDRE, S. CHARHON, C. EDOUARD, M. ARLOT, J.M. COINDRE, sur des coupes préparées par R. CHIGHIZOLA, G. PERRET, A. BUFFET et M.J. MUETTON.

PREMIERE ETUDE

Effets du Cl₂MDP administré seul pendant 6 mois
à la dose de 400 mg/jour (12 malades)
et 1600 mg/jour (12 malades).

A. LES MALADES.

Les 24 malades atteints de maladie de Paget et inclus dans l'étude remplissaient les critères d'admission suivants :

- signes radiologiques évidents de maladie de Paget,
- élévation de la phosphatase alcaline sérique à un taux égal ou supérieur à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (7.5 unités Bodanski) ou augmentation de l'hydroxyprolinurie de 24 heures à un taux supérieur ou égal à 2 fois la limite supérieure de la normale (90 mg/24 heures).
- douleurs ou déformations en rapport avec la maladie de Paget et/ou impotence fonctionnelle liée à la maladie.

La répartition selon le sexe montre une légère prédominance féminine (14 femmes pour 10 hommes). Les malades étaient âgés de 46 ans à 75 ans (moyenne 65 ans). Les malades se savaient porteurs d'une maladie de Paget depuis longtemps en général (en moyenne depuis 10 ans), et 14 d'entre eux avaient déjà subi un traitement par la Calcitonine porcine et/ou de saumon pendant une durée variable, avec 10 fois sur 14 un résultat nul ou insuffisant ou une mauvaise tolérance du produit. Un seul malade avait déjà été traité par L'EHD_P à la dose de 20 mg/kg/jour pendant 6 mois, avec un bon résultat. Aucun des malades n'avait reçu l'un de ces traitements depuis moins de trois mois avant le début du traitement par le Cl₂MDP.

B. LA POSOLOGIE.

Les 24 malades ont été répartis au hasard en deux groupes de 12, les uns recevant 400 mg/jour de Cl₂MDP, soit 2 capsules, les autres recevant 1600 mg/jour de Cl₂MDP soit 8 capsules. La durée du traitement a été de six mois dans tous les cas, et a été respectée par tous les malades, de même que la posologie.

L'horaire d'administration du produit a été le même pour tous les malades : le Cl₂MDP était absorbé en une seule prise avec de l'eau ou un jus de fruit, en milieu de matinée (2 heures après le petit déjeuner), sans prise concomitante de lait. Un seul malade a reçu du calcium (1g/j) et du Stérogyl (20 gouttes/j.) du deuxième au sixième mois de traitement en raison d'une hypocalcémie importante (72 mg/l).

C. EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE SURVEILLANCE.

I. Surveillance clinique.

Les malades ont subi un examen clinique complet avant traitement puis au 15ème jour, aux 1er, 2ème, 3ème, 5ème et 6ème mois du traitement, et tous les 3 mois après la fin du traitement pendant un an.

23 des 24 malades ont été ainsi revus 3 et 6 mois après l'arrêt de la thérapie, l'un ayant été perdu de vue un fois son traitement terminé. 17 ont été examinés 9 mois après et 15 un an après la fin du traitement.

II. Examens paracliniques de surveillance.

a) Les examens biologiques de routine et le bilan phosphocalcique sanguin et urinaire ont été effectués à chacune des visites avant, pendant et après traitement. La calcitonine, la parathormone et le 25 hydroxycholecalciférol n'ont pas été dosés au 15ème jour du traitement. Le 1-25 dihydroxycholecalciférol a été dosé en cours de traitement chez 9 malades.

b) Le bilan radiographique et scintigraphique réalisé initialement a été répété au troisième puis au sixième mois du traitement.

c) Une biopsie osseuse iliaque a été effectuée chez tous les malades avant puis au 100ème jour du traitement, soit 48 biopsies au total.

Certains malades ont subi leur deux biopsies en territoire iliaque pagétique, les autres ont subi leurs deux biopsies en territoire non pagétique (Tableau I).

	Territoire Pagétique	Territoire non Pagétique
400 mg/jour	7 malades (14 biopsies)	5 malades (10 biopsies)
1600 mg/jour	7 malades (14 biopsies)	5 malades (10 biopsies)

Tableau I.

D. RESULTATS.

I. Les résultats cliniques.

a) Effets sur l'activité physique des malades.

Aucun malade n'a présenté une baisse de son activité physique en fin de traitement. Sur les 24 patients, 15 manifestaient globalement une activité physique plus importante à l'issue du traitement.

b) Effets sur les possibilités de marche des malades.

7 malades marchaient avec l'assistance d'une ou deux cannes avant le traitement. Au bout des six mois, deux marchaient sans appui. Parmi les 5 autres, 4 se disaient très-nettement améliorés en fin de traitement avec un périmètre de marche largement augmenté. A titre d'exemple, un malade a vu son périmètre de marche passer de 300 mètres avant à 1000 mètres en fin de traitement, un autre est passé de 500 m à 3 kilomètres.

Parmi les 17 malades marchant sans appui, l'un présentait une paraparésie en rapport avec une localisation pagétique sur la 7ème vertèbre dorsale. Le périmètre de marche s'est progressivement amélioré au cours du traitement et au 6ème mois l'examen neurologique ne montrait plus de signes pyramidaux.

c) Effets sur l'état général.

L'état général des malades avant traitement était jugé bon dans 22 cas sur 24 mais dans 19 cas l'état général s'était dégradé dans les 12 mois précédents.

En cours de traitement, la surveillance a porté sur le poids, le pouls, la tension artérielle, et sur l'appréciation de l'état de santé au cours de chaque visite. Il n'a été noté aucune aggravation de l'état général, hormi les aggravations transitoires liées à une affection intercurrente. Au contraire, l'appréciation par le malade lui-même et par le médecin de l'évolution clinique globale de la maladie pagétique (tenant compte des symptômes douloureux et non douloureux) donne les résultats suivants :

— au bout de six mois de traitement :

- . 10 malades sont très améliorés,
- . 6 malades sont modérément améliorés,
- . 3 malades ont une légère amélioration,
- . 5 malades ne sont pas améliorés.

Parmi les 17 malades qui ont été suivis jusqu'à 9 ou 12 mois après l'arrêt du traitement, on note en fin de surveillance :

- . que 7 malades sont encore très améliorés,
- . 4 malades sont modérément améliorés,
- . 3 malades sont légèrement améliorés,
- . et 3 malades ne sont pas améliorés.

d) Effets sur les douleurs.

1. Evaluation des douleurs :

Les douleurs observées chez les pagétiques sont difficiles à codifier pour plusieurs raisons (VIGNON G., 1973) :

l'intensité de la douleur est un critère subjectif variable suivant les individus

l'intensité des douleurs est sans rapport avec la gravité des lésions radiologiques, et à côté des douleurs d'origine strictement osseuse les symptômes douloureux sont souvent dus à des complications articulaires, plus rarement nerveuses de la maladie pagétique.

C'est pourquoi nous avons défini les douleurs par trois paramètres :

— leur mode d'apparition :

- . constantes,
- . spontanées, intermittentes,
- . déclenchées uniquement par les mouvements ou la pression.

— leur intensité :

- . sévères,
- . modérées,
- . légères.

— leur point de départ :

- . osseux,
- . articulaire,
- . neurologique.

Nous avons étudié l'évolution de chaque foyer douloureux en fonction de son point de départ et d'un index algique tenant compte des deux premiers paramètres (Tableau II).

DOULEUR	SPONTANEE		DECLENCHEE PAR LES MOUVEMENTS X 1
	PERMANENTE X 3	INTERMITTENTE X 1	
SEVERE X 3			
MODEREE X 2			
LEGERE X 1			

Tableau II : Evaluation de l'index algique (articulaire ou osseux) pour chaque localisation douloureuse.

2. Evaluation des douleurs avant traitement.

2.1. Nombre des foyers douloureux et localisation.

Avant traitement, 20 malades sur 24 présentaient des douleurs au niveau de 47 foyers. Leur localisation était, par ordre de fréquence décroissant : la colonne vertébrale (12 fois, dont 9 au niveau de la colonne lombaire), le fémur (11 fois), le tibia (7 fois), le bassin (7 fois), le crâne (4 fois), la hanche (4 fois), l'épaule (1 fois) et le sternum (1 fois).

2.2. Point de départ de la douleur.

Sur les 47 foyers douloureux, 32 étaient d'origine osseuse, 14 d'origine articulaire, et un d'origine neurologique (névralgie radiculaire en rapport avec une atteinte de la 7ème vertèbre dorsale).

2.3. *Caractères de la douleur.*

- La douleur était d'intensité sévère 19 fois, modérée 18 fois, légère 10 fois, les douleurs apparaissaient aux mouvements 15 fois, étaient spontanées intermittentes dans 20 cas, permanentes dans 12 cas.

3. *Evolution des douleurs sous traitement.*

3.1. *Evolution du nombre des foyers douloureux.*

Il passe de 47 avant traitement à 39 au quinzième jour du traitement, 33 à un mois, 35 à deux mois, 38 à trois mois, 34 à cinq mois et à 27 foyers douloureux en fin de traitement (6 mois). Cette évolution globale rend compte de deux phénomènes :

- la disparition complète de certaines localisations : ainsi, en fin de traitement, il ne persiste plus que 22 des 47 foyers initiaux, soit 46,8 %,
- l'apparition sous traitement de nouvelles localisations : 5 foyers.

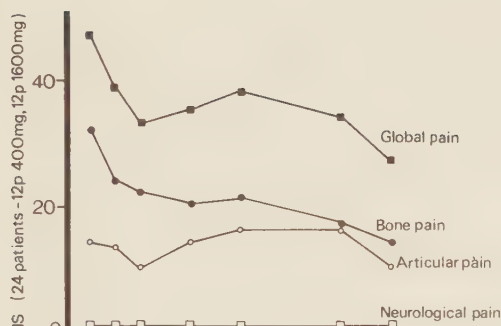
Si l'on étudie la guérison des foyers douloureux en fonction de leur point de départ, osseux ou articulaire, on note un pourcentage de disparition allant de 43 % à 58 %, donc comparables, pour la colonne, le fémur, le tibia et le bassin. Par contre, trois des quatre localisations crâniennes ont disparu en fin de traitement, alors que 3 des 4 douleurs de hanches persistent. De même, sur les 5 localisations apparues sous traitement, 4 sont d'origine articulaire.

En fin de traitement, il existe 14 foyers douloureux osseux contre 32 au début, alors qu'il persiste 12 localisations articulaires contre 14 initialement. On retrouve par ailleurs au sixième mois la douleur neurologique notée avant traitement (Figure 4). Au total, 10 malades ont vu leurs douleurs disparaître complètement en fin de traitement.

En conclusion, ces données montrent la disparition d'environ la moitié des foyers douloureux sous Cl_2MDP , les foyers osseux étant beaucoup plus sensibles que les foyers articulaires.

3.2. *Evolution des douleurs en fonction de l'index algique.*

La somme des index algiques des foyers douloureux des 24 malades est de 156 avant traitement. Il décroît rapidement dès les premières semaines du traitement (130 à 15 jours, 106 à un mois) et l'amélioration se poursuit tout au long du traitement (88 à trois mois, 64 à six mois). Globalement, les douleurs diminuent donc de 60 % en fin de traitement.



Évolution du nombre de foyers douloureux chez 24 pagétiques traités par le Cl₂MDP à la posologie de 400 mg/jour (12 malades) et 1600 mg/jour (12 malades).

Figure 4 (en haut) : Variations du nombre de foyers douloureux suivant leur origine (osseuse, articulaire et neurologique).

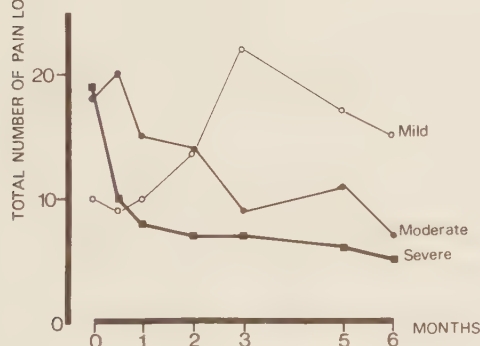


Figure 5 (en bas) : Variations du nombre de localisations douloureuses suivant leur intensité (sévère, modérée et légère).

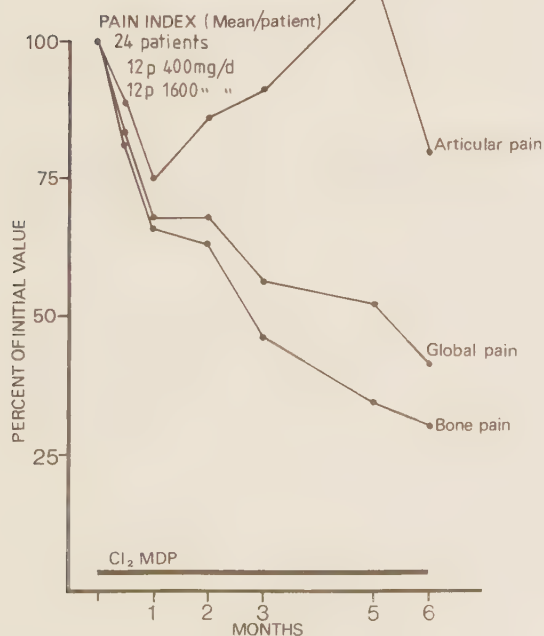


Figure 6 : Evolution sous Cl₂MDP de l'index algique moyen par malade et des index algiques osseux et articulaire pour l'ensemble des 24 pagétiques sans distinction de la posologie de Cl₂MDP.

Si l'on analyse séparément l'évolution des index osseux et articulaires, on note que les douleurs osseuses sont réduites de 71 % en fin de traitement (la somme des index passe de 120 à 35), alors que dans le même temps les douleurs articulaires ne chutent que de 20 % (passant de 36 à 29) (Fig. 6). L'index algique de l'unique douleur d'origine nerveuse passe de 9 avant traitement à 3 à la fin du troisième puis du sixième mois.

Il nous a paru intéressant d'analyser ces résultats en fonction des deux paramètres de l'index algique, c'est-à-dire l'intensité et le mode d'apparition des douleurs :

- l'intensité des douleurs varie en s'améliorant nettement, puisqu'initialement elles sont 19 fois sévères, 18 fois modérées et 10 fois légères, alors qu'à la fin du troisième mois, elles sont 7 fois sévères, 9 fois modérées, 22 fois légères et en fin de traitement 5 fois sévères, 7 fois modérées et 15 fois légères. Le nombre de douleurs sévères et modérées passe de 37 avant à 12 après traitement (Figure 5).

- le nombre de douleurs osseuses et articulaires constantes passe de 11 avant traitement à 5 en fin de traitement.

les douleurs constantes et sévères étaient notées 7 fois avant traitement, 2 fois à la fin du troisième mois et disparaissent totalement en fin de traitement

Ces précisions permettent de dégager deux notions qui n'apparaissent pas dans l'évolution de l'index algique :

- les douleurs majeures, c'est-à-dire constantes-sévères et constantes-modérées disparaissent sous traitement. En fin de traitement, il ne persiste que des douleurs intermittentes ou provoquées par les mouvements d'intensité le plus souvent légère ou modérée.

les douleurs d'origine osseuses sont nettement plus sensibles au traitement. A titre d'exemple, le nombre des douleurs sévères et modérées d'origine osseuse passe de 26 avant à 5 après traitement, alors qu'il passe de 10 à 7 pour les douleurs articulaires.

3.3. Influence de la posologie sur l'évolution des douleurs.

Nous avons tenté de préciser si l'évolution des douleurs sous traitement était différente chez les malades recevant 400 mg/jour et chez ceux prenant 1600 mg/jour de Cl₂MDP.

3.3.1. Influence de la posologie sur le nombre de foyers douloureux.

Chez les 12 malades prenant 400 mg/jour de Cl_2MDP , le nombre total des localisations douloureuses passe de 18 avant traitement à 12 à la fin du troisième mois de traitement et à 8 à la fin du sixième mois, soit une réduction en fin de traitement de 56 % du nombre de foyers initiaux.

Chez les 12 pagétiques recevant 1600 mg/jour de Cl_2MDP , le nombre de localisations mesurées aux mêmes temps passe de 29 à 24 puis 19 soit une réduction en fin de traitement de 35 % du nombre initial des localisations douloureuses.

Sous 400 mg/jour de Cl_2MDP , deux foyers sont apparus, contre 6 sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP . Si l'on défusse ces localisations apparues en cours de traitement, la réduction du nombre de foyers est de 67 % sous 400 mg/jour et de 55 % sous 1600 mg/jour.

On peut donc conclure que l'évolution du nombre de localisations douloureuses pendant les six mois du traitement n'est pas meilleure sous 1600 mg/jour que sous 400 mg/jour.

3.3.2. Influence de la posologie sur l'évolution de l'index algique.

La somme des index algiques osseux et articulaires des 12 malades traités par 400 mg/jour de Cl_2MDP passe de 62 avant traitement à 42 après trois mois de traitement puis à 22 au bout des six mois de traitement soit une réduction finale de 65 %.

Dans les mêmes conditions, l'index algique des 12 malades sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP passe de 94 à 46 puis 42. Sa décroissance est donc plus rapide mais la réduction en fin de traitement est de 55 %, résultat voisin de celui obtenu avec la plus faible posologie.

Si l'on ne considère que l'évolution de l'indice osseux, sa réduction en fin de traitement est comparable dans les deux groupes : 71,5 % à 400 mg/jour et 70,5 % à 1600 mg/jour. Le nombre des douleurs sévères passe de 5 à 0 après traitement à 400 mg/jour, et de 13 à 5 après traitement à 1600 mg/jour.

On peut donc conclure que l'évolution générale des douleurs dans cette étude est comparable pour les deux posologies utilisées.

4. Evolution des douleurs après arrêt du traitement.

4.1. Evolution du nombre des foyers douloureux.

Il remonte lentement après arrêt du traitement, passant de 27 en fin de traitement à 31 à + 3 mois et à 32 à + 6 mois, restant donc bien inférieur au nombre de localisations avant traitement (47 foyers).

Le nombre total des foyers après traitement n'est pas influencé par la posologie. Par contre, il est intéressant de noter que sur les 8 nouvelles localisations apparues dans l'année qui suit l'arrêt du traitement, 6 sont survenues chez des malades ayant reçu 400 mg/jour de Cl₂MDP contre deux dans le groupe traité par 1600 mg/jour de Cl₂MDP.

4.2. Evolution de l'index algique après traitement. (Figure 7).

Comme le nombre de malades suivis diminue sensiblement au-delà d'un an, nous avons évalué à chaque visite la moyenne des réductions de l'index algique de tous les malades, chaque malade étant ainsi son propre témoin. Lorsque l'on apprécie de cette façon l'index algique, les pourcentages de réductions sont légèrement plus importants : - 35 % à un mois, - 56,6 % à trois mois, - 68,1 % à six mois et les résultats semblent légèrement plus favorables sous la forte posologie, avec une moyenne des réductions de l'index algique de - 75,2 % à six mois contre - 59,4 % chez les malades traités par 400 mg/j.

Après l'arrêt du traitement, la réduction des index algiques osseux et articulaires se maintient remarquablement : - 64,7 % à + 3 mois, - 65,4 % à + 6 mois. Elle est encore de - 35,9 % à + 9 mois et de - 53,6 % à + 12 mois chez les 13 malades suivis un an après arrêt du Cl₂MDP.

Lorsque l'on analyse séparément les douleurs osseuses et articulaires, on s'aperçoit que cet effet rémanent prolongé du Cl₂MDP s'exerce constamment sur les douleurs osseuses, alors qu'on observe fréquemment une recrudescence des douleurs articulaires à partir du sixième mois post-traitement.

4.3. Influence de la posologie sur l'évolution post-thérapeutique des douleurs. (Figure 7).

La moyenne des réductions des index algiques chez les pagétiques traités par 400 mg/jour est de - 59,4 % à + 3 mois et à + 6 mois. A + 9 mois, l'index algique est remonté au niveau initial chez les 4 pagétiques suivis (+ 4 %), alors qu'à + 12 mois, l'index algique est à nouveau nettement réduit (- 61 %) chez les trois pagétiques contrôlés.

Dix malades traités par 1600 mg/jour ont été suivis pendant un an après arrêt du Cl_2MDP . La réduction de l'index algique est de - 69 % à + 3 mois, - 70,2 % à + 6 mois, - 51,8 % à + 9 mois et - 53,2 % à + 12 mois. Un tel effet antalgique rémanent ne peut pas être mis sur le compte d'un effet placebo.

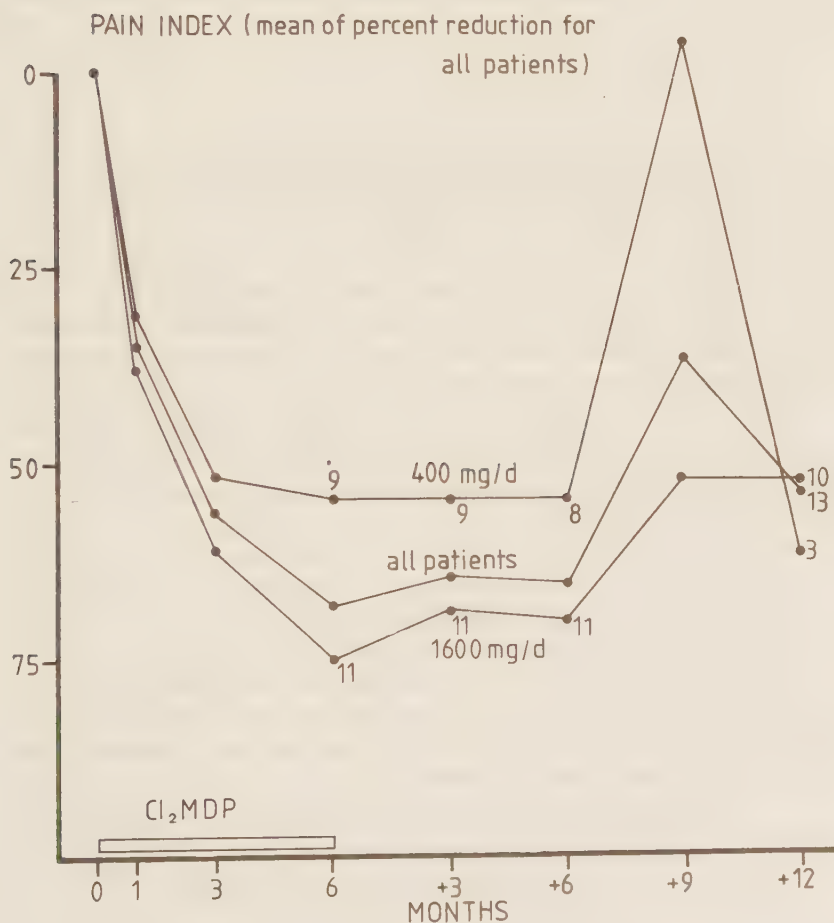


Figure 7 : Evolution de l'index algique sous et après traitement par le Cl_2MDP en fonction de la posologie. L'index algique est exprimé par la moyenne de la réduction en % de l'index de tous les malades souffrants.

En somme, on peut dire que le Cl₂MDP a un effet nettement favorable sur les douleurs pagétiques, plus marqué sur les douleurs d'origine osseuse que sur celles d'origine articulaire.

Il apparait que la plupart des malades s'améliorent progressivement tout au long des six mois de traitement et que le bénéfice obtenu se maintient pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement chez la plupart des malades. Cet effet antalgique semble comparable aux deux posologies sauf peut être dans la période post-thérapeutique lointaine où il est plus intense sous 1600 mg/jour.

e) Les signes non douloureux.

Nous avons déjà signalé l'amélioration du périmètre de marche des malades handicapés du fait de leur maladie pagétique, et la guérison de la paraparésie que présentait un des patients.

Quatre malades présentaient une déformation d'un ou plusieurs os des membres inférieurs cliniquement évidente et quatre pagétiques avaient un périmètre crânien augmenté. Ces anomalies n'ont pas été modifiées par le traitement, mais le périmètre crânien ne s'est pas accru pendant la période thérapeutique et pendant l'année suivante.

Cinq malades présentaient une surdité partielle ou complète, unie ou bilatérale, associée à une atteinte radiologique du crâne. Un seul malade a noté une amélioration de son acuité auditive dès la fin du premier mois de traitement.

f) Tolérance du médicament et effets secondaires.

Rappelons que 14 de nos malades avaient été traités auparavant par la calcitonine. La moitié d'entre eux avaient présenté en cours de traitement des effets secondaires à type de nausées et/ou de flushes cutanés ayant parfois nécessité l'interruption du traitement.

La tolérance du Cl₂MDP est très satisfaisante puisqu'au cours des 144 contrôles effectués en cours de traitement chez nos 24 malades, on note 10 fois l'apparition de troubles digestifs mineurs et transitoires :

- 3 malades ont signalé des nausées, d'intensité légère pendant deux à dix jours,

- des gastralgies ont été signalées 4 fois. Il s'agissait une fois d'une douleur violente ayant duré 24 heures, deux fois de gastralgies légères ayant duré respectivement une heure, quatre jours et quinze jours.

— trois épisodes diarrhéiques ont été rapportés trois fois. Il s'agissait 2 fois d'une diarrhée légère (quelques selles/jour) pendant deux et douze jours, une fois d'une diarrhée modérée pendant 20 jours.

Ces troubles digestifs n'ont jamais été alarmants puisqu'ils n'ont pas nécessité ni l'interruption du traitement ni le fractionnement des doses.

Chez un malade des troubles de la sensibilité des extrémités sont apparus à la fin du premier mois de traitement, associés à une hypocalcémie à 72 mg/litre, persistante au bout de deux mois de traitement. L'adjonction au traitement d'1 g de Calcium et de 20 gouttes de Stérogyl quotidiennement jusqu'à la fin du traitement a permis la régression rapide des symptômes.

Enfin, il faut signaler qu'un des pagétiques traité par 400 mg/j de Cl₂MDP a présenté 6 mois après l'arrêt du traitement une leucémie myéloïde chronique. Le diagnostic, découvert à l'occasion de l'hémogramme pratiqué systématiquement, a été confirmé par une biopsie médullaire. Le malade a été muté dans le service d'hématologie (Pavillon E bis - Hôpital Edouard Herriot - Lyon) où le malade a été traité par une chimiothérapie comportant Adriamycine, Vehem et Cytosine-Arabinoside. Au cours de l'aplasie médullaire induite par le traitement, le malade a présenté une septicémie avec syndrome confusionnel. Le décès est survenu quelques jours plus tard dans un tableau d'hémorragie intracérébrale.

L'enquête étiologique a révélé que ce malade manipulait depuis 10 ans 10 à 15 litres de white-spirit par mois, dont la composition est mal définie, mais qui peut contenir des hydrocarbures benzéniques légers. Le malade manipulait aussi du toluène, mais en très faible quantité, pour la restauration de tableaux. Au total "on ne peut pas éliminer formellement une origine toxique à l'origine de cette leucémie myéloïde chronique" (Docteur PROST). En raison du doute sur la possibilité d'une cause toxique, en raison de l'âge du malade (68 ans) qui correspond à la tranche d'âge dans laquelle ce type de leucémie survient habituellement, en raison enfin de l'absence d'anomalie hématologique notée chez tous les autres malades pendant et après traitement par le Cl₂MDP, la responsabilité de ce produit dans le déclenchement de cette leucémie myéloïde chronique ne peut pas être précisée, mais justifie la poursuite d'une surveillance hématologique chez tous les malades traités.

II. Résultats radiographiques et scintigraphiques.

a) Résultats radiographiques.

Sur l'ensemble des 24 malades, les radiographies ont permis de déceler une atteinte pagétique sur 100 pièces osseuses. Un grand nombre d'entre elles étaient muettes cliniquement, puisqu'il existait 63 foyers pagétiques douloureux avant traitement.

En fin de traitement, les anomalies radiographiques persistent inchangées dans la plupart des cas. Toutefois, une amélioration indiscutable des lésions osseuses a pu être notée chez trois malades :

chez deux malades, on note en fin de traitement une densification de l'ostéoporse circonscrite du crâne,

— chez un troisième, on note au sixième mois une homogénéisation de la trame osseuse au niveau d'un tibia pagétique et la disparition d'une fissure radiologique sur la convexité du même tibia.

b) Résultats scintigraphiques.

L'examen scintigraphique du squelette complet a confirmé l'atteinte de toutes les localisations radiographiques et a permis de déceler 21 foyers osseux hyperfixants sur des pièces osseuses ne présentant pas encore d'atteinte radiographique.

Une étude approfondie de l'effet du Cl_2MDP sur l'hyperfixation scintigraphique des os pagétiques a été menée par D. ESPINASSE et L. MATHIEU au Laboratoire de Biophysique de la Faculté Alexis Carrel (rue Guillaume Parradin, Lyon) et nous rapporterons les résultats essentiels de cette étude (ESPINASSE D. et coll, à paraître).

1. Méthodes.

L'étude a porté sur 20 de nos 24 pagétiques, 11 du groupe I (traités par 400 mg/jour de Cl_2MDP), et 9 du groupe II (traités par 1600 mg/jour de Cl_2MDP).

Après injection de 15 mCi d'EHDP, marqué au $\text{Tc}^{99\text{m}}$, des prélèvements de sang ont été faits à 3, 6, 10 et 30 minutes puis 1, 2, 3, 4, 5 et 6 heures après l'injection pour mesurer la radioactivité plasmatique. Parallèlement, l'hyperfixation des os pagétiques a été quantifiée en déterminant le rapport de fixation de chaque localisation pagétique par rapport au même os sain du côté opposé à l'aide d'une caméra couplée avec un ordinateur. Les pièces

osseuses médianes pathologiques sont comparées à la fixation sur une vertèbre saine de référence. Le rapport de fixation a été déterminé à la dixième minute (R_{10}), à la 45ème minute (R_{45}) et à la 6ème heure (R_{360}) pour 59 localisations chez les 11 malades du groupe I et pour 55 valeurs chez les 9 malades du groupe II. Il a aussi été calculé le rapport moyen ($\bar{R}$) de toutes les localisations d'un même malade.

2. Résultats (Tableau III).

2.1. Avant traitement.

La décroissance de la radioactivité plasmatique a permis de définir trois demi-vies T_1 , T_2 et T_3 de durée croissante (respectivement : 4, 34 et 260 minutes en moyenne pour les deux groupes).

L'hyperfixation osseuse est d'intensité très variable suivant les malades et leurs localisations. Elle augmente avec le temps après l'injection, quelques malades seulement présentant un rapport de fixation à la sixième heure (R_{360}) égal ou légèrement inférieur au rapport établi à 45 minutes (R_{45}).

2.2. Pendant et après traitement.

Des mesures identiques ont été faites au troisième mois et au bout des six mois de traitement.

Les trois demi-vies représentant la décroissance plasmatique du traceur diminuent légèrement en cours de traitement mais cette réduction n'est pas significative. L'hyperfixation osseuse est nettement diminuée au troisième mois de traitement où la réduction est significative pour R_{360} et $\bar{R}$ dans les deux groupes. En fin de traitement, la réduction du rapport d'hyperfixation est plus marquée, significative à tous les temps aux deux posologies.

Si l'on analyse individuellement les variations des rapports d'hyperfixation, deux points sont à noter :

les fixations les plus intenses sont considérablement réduites sous Cl_2MDP : le rapport le plus élevé à la sixième heure passe de 18,3 avant à 5,2 au sixième mois dans le groupe I, de 28,9 à 6,3 dans le groupe II.

sur les 114 localisations, 5 ont un rapport de fixation qui augmente sous Cl_2MDP mais le rapport moyen par malade ($\bar{R}$) décroît chez les 20 malades.

	T1	T2	T3	R10	R45	R360	R
Avant (400 mg/j.)	3,7 ± 5,6 (10,3-8,9)	33,9 ± 36,1 (12 - 64)	266 ± 426 (105 - 755)	1,3 ± 0,4 (1,0 - 1,5)	3,3 ± 9,0 (1,3 - 14,4)	5,0 ± 11,4 (1,4 - 18,3)	3,8 ± 6,2 (1,8 - 7,5)
Après 3 mois	1,7 ± 1,8 (1,0 - 3,0)	19,8 ± 14,0 (10,0-30,0)	184 ± 114 (103 - 258)	1,5 ± 0,8 (1,0 - 2,3)	2,1 ± 2,0 (1,0 - 3,5)	2,8 ± 3,6 (0,6 - 9,1)	3,0 ± 1,3 (1,3 - 5,5)
T.W.	NS	NS	NS	NS	NS		$p < 0,05$: $p < 0,01$
Après 6 mois	2,6 ± 3,0 (0,8 - 5,2)	35,4 ± 31,2 (15,0-56,0)	372 ± 668 (133 - 1174)	1,3 ± 0,4 (1,0 - 1,7)	2,0 ± 1,4 (1,1 - 3,5)	2,3 ± 2,4 (0,6 - 5,2)	2,2 ± 0,8 (1,3 - 3,6)
T.W.	NS	NS	NS	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Avant (1600 mg/j.)	3,7 ± 3,5 (1,1 - 6,0)	33,4 ± 37,4 (9,7 - 62)	250 ± 260 (104 - 430)	2,7 ± 3,7 (1,2 - 7,0)	4,7 ± 11,8 (1,0 - 20,7)	9,5 ± 18,3 (2,2 - 28,9)	6,7 ± 10,7 (2,1 - 19,9)
Après 3 mois	2,9 ± 3,4 (1,0 - 6,0)	19,6 ± 24 (5,6 - 44)	157 ± 122 (102 - 307)	1,8 ± 2 (1,0 - 4,8)	2,1 ± 2,8 (1,0 - 5,5)	2,8 ± 3,4 (0,9 - 8,4)	3,5 ± 2,1 (1,5 - 8,4)
T.W.	NS	NS	NS	NS	NS	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Après 6 mois	2,3 ± 3,4 (0,3 - 5,0)	22,4 ± 17 (10 - 39)	178 ± 115 (117 - 318)	1,3 ± 0,8 (1,0 - 2,05)	1,95 ± 2 (1,04 - 4,2)	2,6 ± 3,0 (0,7 - 6,3)	3,1 ± 1,8 (1,1 - 7,2)
T.W.	NS	NS	NS	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales).

Tableau III : Evolution de la décroissance plasmatique du traceur (T1, T2 et T3) et de l'hyperfixation osseuse scintigraphique sous l'effet du Cl₂MDP aux deux posologies (400 mg/j. et 1600 mg/j.).

2.3. Influence de la posologie.

Comme le montre le tableau III, la forte posologie (1600 mg Cl₂MDP/jour) entraîne une réduction plus marquée des rapports de fixation que la faible posologie (400 mg/jour). Ainsi, la réduction de l'hyperfixation à la sixième heure est de 70,5 % au troisième mois et de 82,5 % au sixième mois dans le groupe II, alors qu'elle est respectivement de 34 % et 54 % dans le groupe I. Une analyse statistique de ces résultats est impossible car les deux groupes ont des variances significativement différentes avant traitement. Il est intéressant de noter que la réduction obtenue en fin de traitement est d'ampleur comparable à la diminution des phosphatases alcalines chez les mêmes malades :

$24,9 \pm 31,7$ UB/l $\longrightarrow$ $11,1 \pm 14,4$ UB/l (groupe I)

$43,7 \pm 54,3$ UB/l $\longrightarrow$ $13,2 \pm 29,2$ UB/l (groupe II)

En somme, le Cl₂MDP entraîne une réduction significative de l'hyperfixation scintigraphique des os pagétiques. Si l'on considère que la fixation tardive (à la sixième heure) reflète l'activité ostéoblastique et l'accrétion calcique locales, les modifications scintigraphiques sont un bon reflet de la réduction de l'hyperactivité ostéoblastique pagétique sous l'effet du Cl₂MDP.

III. Résultats biologiques.

a) Les examens sanguins de routine.

1. Numération globulaire et formule sanguine.

Un examen hématologique comprenant un dosage de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une numération des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes et une formule leucocytaire a été pratiqué chez tous les malades à chaque visite, pendant et après traitement. Ces paramètres sont restés inchangés chez tous nos malades, les fluctuations enregistrées se faisant toujours dans les limites de la normale, sauf chez un pagétique du groupe I qui, comme nous l'avons vu, a présenté une leucémie myéloïde chronique 6 mois après arrêt du Cl₂MDP.

2. Urée sanguine et glycémie.

Un malade présentait avant traitement une discrète insuffisance rénale (urée : 0,60 g/l) qui ne s'est pas modifiée sous Cl₂MDP. Les 23 autres malades ont gardé une azotémie normale tout au long du traitement.

Un pagétique présentait un diabète gras non insulino-dépendant qui ne s'est pas aggravé sous traitement. Les 23 autres malades ont conservé une glycémie normale sous Cl₂MDP.

3. *Transaminases sériques.*

Les transaminases (SGOT et SGPT) ont été dosées chez tous les malades à chaque visite.

Chez un malade sans atteinte hépatique ou cardiaque connue, on note six mois après arrêt du Cl₂MDP (400 mg/jour) une élévation importante des SGOT (152 U/l) isolée et transitoire, avec retour à la normale à + 9 mois.

Chez un malade sans atteinte hépatique connue et traité par 1600 mg/jour de Cl₂MDP, on note au deuxième mois une élévation des SGPT (135 U/l) isolée et transitoire, avec retour à la normale du taux plasmatique dès le troisième mois malgré la poursuite du Cl₂MDP.

Chez les 22 autres pagétiques, il n'existe aucune élévation significative des transaminases pendant les six mois de traitement et l'année de surveillance post-thérapeutique. Enfin, signalons qu'un malade présentait une élévation modérée inexplicée des SGOT (39 U/l) avant traitement. Cette élévation modérée persiste inchangée pendant et après traitement.

4. *Uricémie.*

L'uricémie est normale avant traitement chez 8 malades du groupe I et chez 9 pagétiques du groupe II. Chez ces malades, l'uricémie n'est pas modifiée au premier, troisième et sixième mois de traitement par le Cl₂MDP et à + 3 mois.

7 pagétiques avaient une uricémie supérieure à 65 mg/litre avant traitement. Nous avons choisi 65 mg/litre et non 70 mg/litre comme limite pathologique car un de ces malades présentait d'authentiques crises de goutte avec une uricémie à 65 mg/litre (en-dehors des crises). Cette hyperuricémie était symptomatique chez 2 des 7 malades. Aucun ne présentait d'insuffisance rénale. L'un prenait du Furosemide, traitement institué plusieurs mois avant le début du Cl₂MDP. Un autre suivait un traitement comprenant Zyloric[®] et Diflurex[®] depuis plusieurs mois lorsque le Cl₂MDP a été commencé.

Quatre de ces malades ont été traités par 400 mg/jour de Cl₂MDP : l'uricémie est réduite sous Cl₂MDP dans tous les cas et est normalisée chez trois d'entre eux, l'uricémie moyenne passant de $82 \pm 16,5$ mg/litre avant traitement à 69 ± 7 mg/l en fin de traitement. L'uricémie remonte aux valeurs initiales trois à six mois après arrêt du Cl₂MDP.

Parmi les trois pagétiques hyperuricémiques traités par 1600 mg/jour de Cl_2MDP , deux ont une uricémie normale en fin de traitement, la valeur moyenne passant de $68 \pm 4,2$ mg/l à $43,5 \pm 3,5$ mg/l. Chez le troisième l'uricémie a brusquement augmenté au sixième mois, mais cette élévation correspondait à l'institution d'un traitement thiazidique en raison d'une hypertension artérielle et ce résultat ne peut donc pas être pris en considération.

La réduction de l'uricémie par le Cl_2MDP aux deux posologies chez les pagétiques hyperuricémiques (le dernier malade étant exclu) est significative ($p = 0,05$), la valeur moyenne passant de 77,3 mg/l avant à 60,3 mg/l en fin de traitement.

b) Les examens phosphocalciques sanguins.

1. Le calcium plasmatique total (Tableau IV).

Les fluctuations subies par la calcémie en cours de traitement dans les deux groupes de malades se font toujours dans des limites normales et ne sont jamais significatives.

Un seul malade, traité par 1600 mg/jour de Cl_2MDP , a présenté une hypocalcémie, passant de 92 mg/litre avant traitement à 72.2 mg/litre au premier puis au deuxième mois. L'adjonction d'1 g de calcium et de 12000 UI de vitamine D2 donnés quotidiennement à partir du deuxième mois jusqu'à la fin du traitement a permis de normaliser rapidement la calcémie (92 mg/l au troisième mois).

Dans la période post-thérapeutique, la calcémie reste normale chez tous les malades. On note une discrète mais significative ($p < 0,01$) augmentation de la calcémie dans le groupe II (1600 mg/jour) à + 3 mois et à + 6 mois, la calcémie moyenne revenant à la valeur pré-thérapeutique à + 9 mois.

2. La phosphorémie (Tableau IV).

Dans le groupe I (400 mg/jour) la phosphorémie chute légèrement sous traitement. Cette réduction n'est significative qu'au cinquième mois ($p < 0,01$, $n = 12$, Test T de Wilcoxon). En fin de traitement, la phosphorémie moyenne est à $34,3 \pm 2,5$ mg contre $36,0 \pm 2,7$ mg. Cette diminution n'est pas significative au risque de 5 %. Trois mois après arrêt du Cl_2MDP , la phosphorémie chute à nouveau de façon significative ($p < 0,01$) puis remonte à la valeur initiale.

CL2MDP	Jo	1 mois : 2 mois : 3 mois : 5 mois : 6 mois					+ 3 mois : + 6 mois : + 9 mois : + 12 mois				
		95,5	94,8	93,4	94,9	93,8	95,2	94,1	94,5	94,4	
400 mg/j.	94,3	± 3,4	± 3,4	± 4,1	± 2,8	± 4	± 5,5	± 4,2	± 3,9	± 3,1	
n	12	12	12	12	12	12	11	11	5	6	
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	
1600 mg/j.	94,4	93,2	94,7	95,3	94,4	94,7	97,1	97,6	94,8	95,9	
± 3,1	± 3,1	± 7,3	± 3,7	± 3,7	± 3,1	± 3,1	± 3,9	± 2,7	± 3	± 3,9	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	p < 0,01	p < 0,01	NS	NS	
400 mg/j.	36	35,5	35,2	36	34	34,3	33,1	34	34,4	31,5	
± 2,7	± 2,7	± 2,5	± 3,2	± 2,7	± 3,1	± 2,5	± 2,8	± 2	± 1,8	± 3,7	
n	12	12	12	12	12	12	11	10	5	4	
T.W.		NS	NS	NS	p < 0,01	NS	p < 0,01	NS	NS	NS	
1600 mg/j.	36,9	34,2	33,7	35,9	33,2	33,8	34	34,5	32,6	31,9	
± 2,8	± 2,8	± 3,2	± 3,3	± 3,7	± 3,1	± 2,8	± 2,3	± 2,7	± 2,2	± 2,1	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	
T.W.		p < 0,05	p < 0,01	NS	p < 0,01	p = 0,01	p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau IV :

Evolution de la calcémie et de la phosphorémie pendant et après traitement par le Cl2MDP en fonction de la posologie.

Dans le groupe II (1600 mg/jour), la phosphorémie chute significativement dès le premier mois de traitement ($p < 0,05$, $n = 12$. Test T de Wilcoxon), reste basse au deuxième mois ($p < 0,01$), remonte aux valeurs initiales au troisième mois, puis chute à nouveau au cinquième mois ($p < 0,01$). En fin de traitement, la phosphorémie moyenne ($33,8 \pm 2,8$ mg) est significativement ($p = 0,01$) plus basse qu'avant traitement ($36,9 \pm 2,8$ mg) et reste significativement abaissée ($p < 0,01$) pendant toute l'année de surveillance post-thérapeutique. Il faut toutefois noter que les valeurs individuelles de la phosphorémie restent toujours sensiblement normales, la plus basse valeur enregistrée étant 28 mg/litre.

3. La phosphatase alcaline sérique (Tableau V - Figure 8).

3.1. Pendant le traitement.

3.1.1. Dans le groupe I, la phosphatase alcaline sérique avant traitement est en moyenne de $21,6 \pm 15,6$ unités Bodanski (U.B.)/litre. A un temps donné X, la réduction des phosphatases alcalines dans chaque groupe de malades est exprimée par la moyenne de la réduction de tous les malades du groupe. Pour chaque malade, la réduction est exprimée en pourcentage de la valeur initiale de la phosphatase alcaline :

$$\frac{\text{PA jX} - \text{PA jO}}{\text{PA jO}} \times 100$$

La phosphatase alcaline chute rapidement, de - 5,7 % en moyenne au bout de deux semaines de traitement. Dès la fin du premier mois, la chute de la phosphatase alcaline sérique (- 21 %) est significative ($p < 0,01$, $n = 12$, Test T de Wilcoxon). Par la suite, la réduction s'accroît progressivement pour atteindre - 35 % à la fin du troisième mois et - 43,5 % à la fin des six mois de traitement (moyenne : $10,1 \pm 6,5$ U.B./l). Toutefois, à l'issue du traitement, la phosphatase alcaline n'est normalisée que chez 2 malades et reste supérieure à deux fois le taux normal chez 4 des 12 malades.

3.1.2. Dans le groupe II, la phosphatase alcaline sérique moyenne avant traitement est nettement plus haute : $48,1 \pm 30$ U.B./l. Toutefois, la réduction est plus rapide et plus importante : - 11 % au 15^{ème} jour, - 30,5 % au premier mois ($p < 0,01$), - 60 % à trois mois, - 69,8 % au sixième mois, (moyenne : $16,1 \pm 18,9$ U.B./l). En fin de traitement, la phosphatase alcaline est normalisée chez trois malades et reste supérieure à deux fois le taux normal chez 4 des 12 malades.

Jo		1 mois	2 mois	3 mois	5 mois	6 mois	+ 3 mois : + 6 mois : + 9 mois : + 12 mois : + 18 mois : + 24 mois						
CL2MDP (400 mg/j.)	P.A.	21,6	16,5	14,0	12,8	10,6	10,1	11,1	13,4	21,3	15,0	11,0	12,6
	(U.B./l)	± 15,6	± 12,8 ⁺	± 12,2	± 10,8	± 7,2	± 6,5	± 9,1	± 14,9	± 20,4	± 14,5	± 7,7	± 11,3
	Moyenne des réductions	-20,9 %	-29,5 %	-34,9 %	-41,5 %	-43,5 %	-43,5 %	-43,2 %	-36,8 %	-37,3 %	-48,3 %	-42,5 %	-37,3 %
	n	± 7,2 ⁺⁺	± 7,3	± 7,6	± 8,7	± 7,5	± 7,5	± 8,2	± 9,4	± 14,4	± 9,5	± 9,0	± 8,7
	T.W.	12	12	12	12	12	12	10	10	6	7	4	3
		p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,05 : NS : NS											
CL2MDP (1600 mg/j.)	P.A.	48,1	36,1	25,1	20,9	17,7	16,1	15,1	19,1	20,8	22,0	33,1	26,7
	(U.B./l)	+ 30	± 28,8	± 21,3	± 20,8	± 19,2	± 18,9	± 19,2	± 26,6	± 27,9	± 23,5	± 29,7	± 22,8
	Moyenne des réductions	-30,5 %	-48,8 %	-60,0 %	-65,7 %	-69,8 %	-69,8 %	-72,2 %	-67,4 %	-69,7 %	-64,3 %	-32 %	-45 %
	n	± 6,9	± 5,0	± 5,1	± 5,4	± 4,8	± 4,8	± 5,8	± 7,6	± 5,9	± 7,1	± 17	± 18
	T.W.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	8	7
		p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,01 : p < 0,05											

+ écart type

++ écart type de la moyenne

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau V :

Evolution de la phosphatase alcaline sérique (P.A.) en unités Rodansky par litre (U.B./l) pendant et après traitement par le Cl2MDP en fonction de la posologie chez 24 pagétiques.

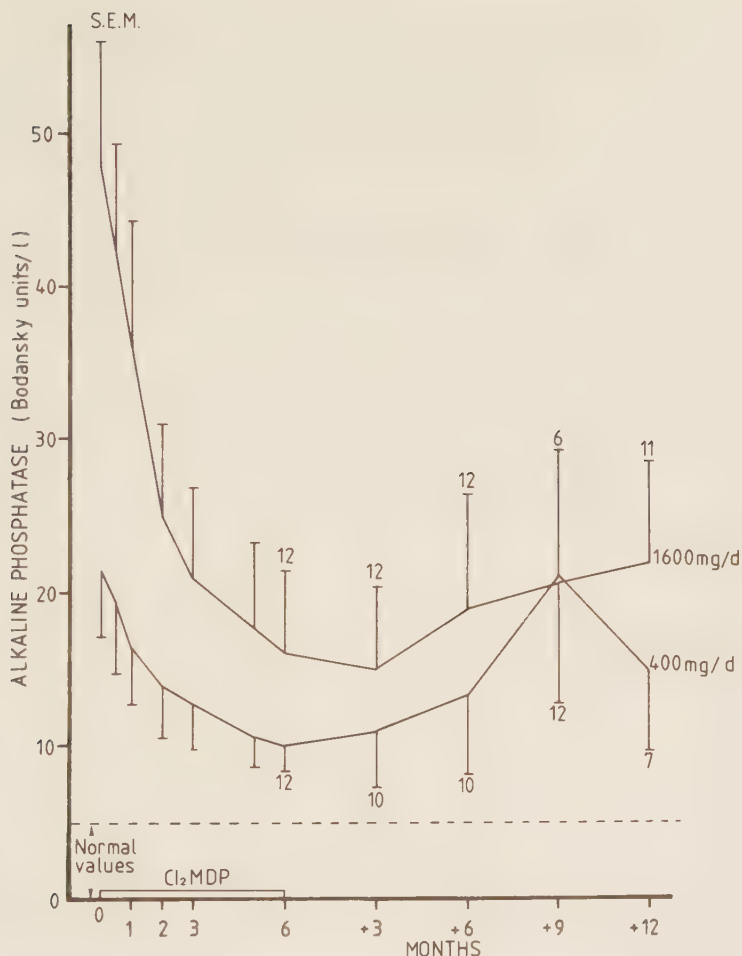


Figure 8 : Evolution des phosphatases alcalines sériques chez 24 pagétiques pendant et après traitement par le Cl_2MDP en fonction de la posologie (400 mg/jour et 1600 mg/jour pendant 6 mois).

3.2. Effet du Cl_2MDP sur la phosphatase alcaline après arrêt du traitement. (Figures 9, 10 et 11).

3.2.1. Chez les malades du groupe I, la réduction des phosphatases alcalines se maintient remarquablement après arrêt du Cl_2MDP : - 43 % à + 3 mois, - 37 % à + 6 et + 9 mois, - 48 % à + 12 mois.

3.2.2. Chez les malades du groupe II, la réduction des phosphatases alcalines s'accroît légèrement à + 3 mois (- 72 %) mais de façon non significative par rapport à la réduction obtenue en fin de traitement. Par la suite, la diminution se maintient remarquablement pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement : - 67,4 % à + 6 mois, - 70 % à + 9 mois, - 64,3 % à + 12 mois.

Sept malades ont été suivis deux ans après arrêt du Cl_2MDP : la réduction moyenne des phosphatases alcalines est encore de 45 % par rapport aux valeurs initiales. Parmi eux, un malade qui avait 46,2 U.B./l avant traitement, est normalisé depuis la fin du traitement (2 U.B./l à + 24 mois). Les six autres ont des taux élevés, mais toujours réduits par rapport à la valeur initiale et les taux nettement élevés (supérieurs à trois fois la valeur normale maximum) ne se rencontrent que chez des malades qui avaient au départ des taux supérieurs à 10 fois la normale (50 U.B./l). *Pendant toute la période post-thérapeutique, la réduction est significative par rapport aux valeurs initiales* ($p < 0,01$ jusqu'à + 18 mois, $p < 0,05$ à + 24 mois, Test T de Wilcoxon).

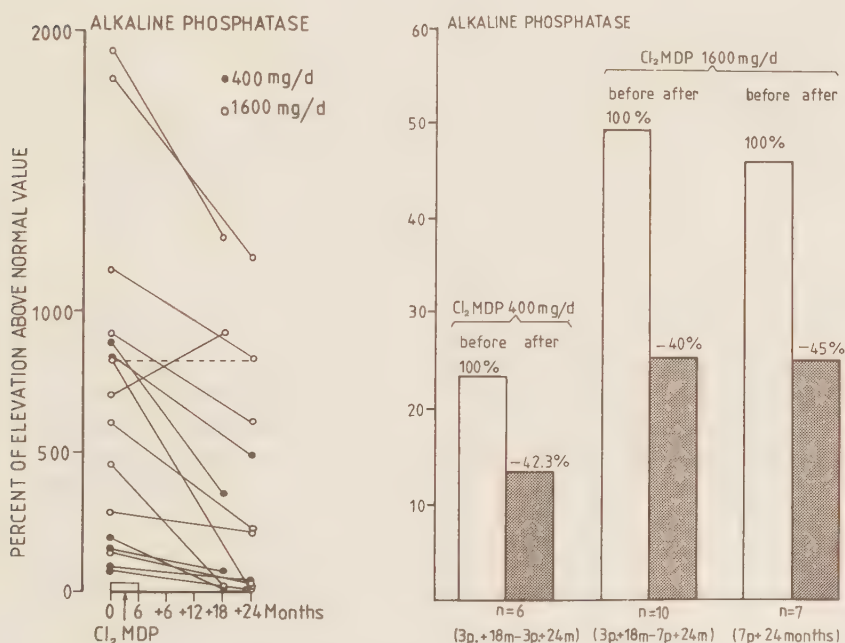


Figure 10 et
Figure 11

Réduction moyenne des phosphatases alcalines 18 et 24 mois après arrêt du Cl_2MDP en fonction des taux initiaux et de la posologie : 400 mg/jour (6 pagétiques) et 1600 mg/jour (10 pagétiques).

	Jo	1 mois	2 mois	3 mois	5 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois	+ 9 mois
iPTH	415	999	918	1118	1167	1600	1300	667	302
± D.S.	± 554	± 1294	± 1159	± 1128	± 1059	± 1619	± 1300	± 1026	± 69
n	12	12	12	12	12	12	10	9	5
T.W.		$p < 0,05$	$p = 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	NS	NS	NS
iPTH	375	1419	1232	1635	1627	1593	894	285	269
± D.S.	± 101	± 1699	± 1104	± 1577	± 1693	± 1160	± 839	± 80	± 81
n	12	12	12	12	12	12	12	12	11
T.W.		$p < 0,05$	$p = 0,06$	NS	NS	$p < 0,05$	NS	NS	NS
AMPc	3,18	3,44	3,82	4,12	4,08	4,45	4,84		
± D.S.	± 1,23	± 1,73	± 2,23	± 1,97	± 1,79	± 1,78	± 0,81		
n	8	8	8	6	7	8	3		
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS		
AMPc	2,36	3,95	4,31	4,82	4,32	4,61	2,7		
± D.S.	± 0,66	± 1,53	± 1,64	± 2,5	± 2,27	± 1,90	± 1,04		
n	12	11	11	9	11	9	4		
T.W.		$p < 0,06$	$p < 0,06$	NS	$p < 0,06$	$p < 0,05$	NS		

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau VI :

Evolution de la parathormone sérique (iPTH) exprimée en pmol/l. et de l'AMP cyclique urinaire (AMPc) exprimé en umol/g. créatinine urinaire/24 h pendant et après Cl2MDP en fonction de la posologie.

Ainsi, le Cl_2MDP administré seul à la dose de 400 mg/jour ou de 1600 mg/jour pendant six mois entraîne une réduction rapide des phosphatases alcalines sériques qui atteint son maximum en fin de traitement et se maintient ensuite remarquablement pendant deux ans, durée pendant laquelle nous avons pu suivre près de la moitié des malades. L'effet rémanent prolongé du Cl_2MDP semble dépendre du taux initial des phosphatases alcalines, c'est-à-dire, de l'intensité de la maladie de Paget. En effet, la réascension tardive des phosphatases alcalines s'observe le plus souvent chez des malades ayant des taux initiaux supérieurs à dix fois la normale.

La posologie semble influencer nettement les résultats obtenus puisque la réduction maximum est en moyenne de 43,5 % avec 400 mg/jour et de 70 % avec 1600 mg/jour. Toutefois, une comparaison statistique n'est pas possible car les groupes ont des variances significativement différentes avant traitement.

4. Effet du Cl_2MDP sur la parathormone (PTH). (Tableau VI - Figure 12).

4.1. La parathormonémie avant traitement.

Elle est en moyenne de 375 ± 101 pg/ml dans le groupe II, 448 ± 568 pg/ml dans le groupe I. Ces valeurs ne sont pas significativement différentes de la moyenne établie chez 77 témoins âgés de 40 à 90 ans qui est de 452 ± 181 pg/ml. Toutefois, la parathormonémie avant traitement était nettement élevée chez un malade du groupe I (2150 pg/ml).

4.2. Effet du Cl_2MDP sur la parathormone.

4.2.1. La parathormone s'élève nettement sous Cl_2MDP dans les deux groupes, jusqu'à la fin du traitement où l'on rencontre les moyennes les plus élevées : 1750 ± 1618 pg/ml dans le groupe I, 1593 ± 1160 pg/ml dans le groupe II. Cette montée de la PTH est intense et significative dans les deux groupes ($p < 0,05$) dès la fin du premier mois : l'augmentation moyenne par malade est déjà de + 580 pg/ml dans le groupe I et de + 312 pg/ml dans le groupe II à J30, puis s'accroît en cours de traitement.

4.2.2. Après arrêt du Cl_2MDP , la parathormone décroît progressivement :

— A + 3 mois, elle est à :

. 1300 ± 1300 pg/ml dans le groupe I ($n = 10$),

. 894 ± 839 pg/ml dans le groupe II ($n = 12$).

- A + 6 mois :
 - . 667 ± 1026 pg/ml dans le groupe I (n = 9),
 - . 285 ± 80 pg/ml dans le groupe II (n = 12).
- A + 9 mois :
 - . 302 ± 69 pg/ml dans le groupe I (n = 5).

Dès le troisième mois, post-traitement, ces moyennes ne sont plus significativement différentes des moyennes initiales.

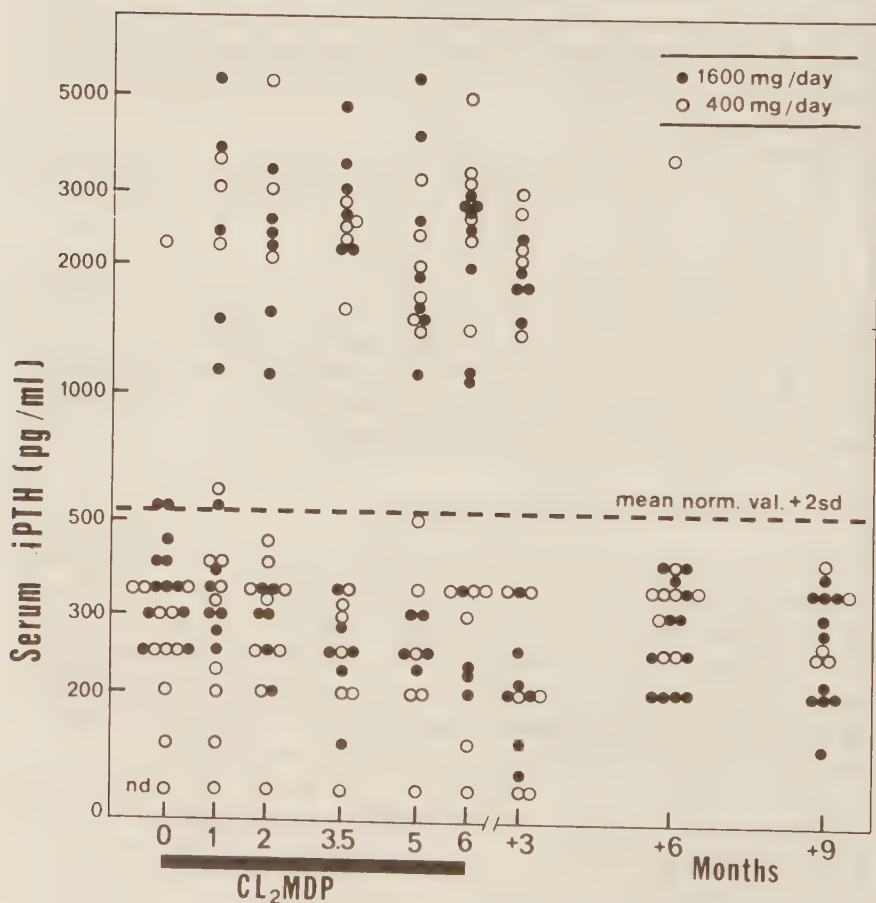


Figure 12 : Evolution de la iPTH chez 24 pagétiques pendant et après traitement par le Cl₂MDP aux deux posologies (400 mg/jour et 1600 mg/jour).

4.2.3. Si l'on analyse individuellement les variations de la parathormone, et si l'on exclue le malade ayant une parathormone initiale élevée, 7 malades sur 11 du groupe I présentent une élévation de la parathormone en cours de traitement, un huitième présentant une élévation transitoire au troisième mois post-traitement. Dans le groupe II, 8 malades sur 12 subissent une élévation de la parathormone en cours de traitement. **Au total, donc, le Cl₂ MDP induit une élévation anormale de la parathormone chez 16 malades sur 23.** Les taux atteints par la parathormone sont très élevés, entre 1000 et 5500 pg/ml, *l'augmentation se produisant le plus souvent dès le premier mois de traitement (surtout chez les malades traités par 1600 mg/jour), et persistant généralement jusqu'à la fin du traitement.*

Au troisième mois post-traitement, 4 malades du groupe I et 5 du groupe II gardent une parathormone anormalement élevée, *qui se normalise à plus six mois chez tous les malades.*

Enfin, signalons que le malade avec parathormone élevée avant traitement garde des taux nettement pathologiques tout au long du traitement et de la période post-thérapeutique.

5. La calcitonine.

Avant traitement, la calcitonine sérique est normale chez les 24 pagétiques : $93,3 \pm 64$ pg/ml dans le groupe I et $84,6 \pm 55$ pg/ml dans le groupe II. Cela confirme les données de la littérature (KANIS J.M. et coll., 1977).

La calcitonine a été dosée chez tous les malades à la fin de chacun des six mois de traitement. La calcitonine ne varie chez aucun malade sous Cl₂MDP.

6. Le 25 hydrocholecalciférol. (Tableau VII).

Il a été dosé avant et sous traitement chez 7 malades du groupe I et chez 9 malades du groupe II. Le 25 hydroxycholecalciférol (25 OHD3) reste normal sous traitement et au troisième mois post-thérapeutique, la moyenne des taux plasmatiques ne subissant pas de variations significatives. Si l'on considère les variations individuelles, quelques malades présentent une ascension du 25 hydroxycholecalciférol sous traitement, d'autres ont des taux qui baissent pendant la même période. Le plus souvent, ces variations se font dans l'intervalle de normalité admis par la technique (11 - 35 ng/ml).

	Jo	1 mois	2 mois	3 mois	5 mois	6 mois	+ 3 mois
CL2MDP (400 mg/j.)							
25OHD3	8,6	13,1	13,5	10,6	7,6	9,8	14,6
+ D.S.	+ 6,1	+ 6,8	+ 13,1	+ 10,8	+ 5,9	+ 10,9	+ 15,5
n	7	4	6	8	5	2	3
T.W.				NS			
CL2MDP (1600 mg/j.)							
25OHD3	16,2	14,7	14,7	15,4	23,1	17,2	29,8
+ D.S.	+ 8,9	+ 7,9	+ 8,9	+ 9,1	+ 12,6	+ 12,6	+ 26,8
n	9	9	7	8	4	5	6
T.W.				NS			

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau VII :

Evolution du 25 hydroxycholecalciferol (25 OHD 3) exprimé en nmol./ml de sérum pendant et après traitement par le Cl2MDP en fonction de la posologie.

7. Le 1-25 dihydroxycholecalciférol.

Il a été dosé en cours de traitement chez 9 malades. Dans le groupe II, la valeur moyenne est de $251,7 \pm 56,7$ pmol/l (valeurs extrêmes : 187,3 - 343,9) représentant 9 dosages effectués chez 6 malades dont la parathormone moyenne aux mêmes temps est de 1100 pg/ml.

La moyenne den 6 dosages effectués en cours de traitement chez 3 malades du groupe I est de $158,2 \pm 42,1$ pmol/l (valeurs extrêmes : 75 - 188) pour une parathormone moyenne à 670 pg/ml.

Les valeurs notées dans le groupe II sont nettement supérieures à la normale (50 - 170 pmol/l) et *cette élévation du 1-25 dihydroxycholecalciférol sous Cl₂MDP semble être en relation avec l'élévation de la parathormone.*

c) Les examens phosphocalciques urinaires.

1. La calciurie. (Tableau VIII).

La calciurie des 24 heures est rapportée à l'excrétion urinaire de créatinine exprimée en gramme par 24 heures.

Dans le groupe I, la calciurie chute rapidement sous Cl₂MDP. La réduction moyenne atteint son maximum à la fin du premier mois (- 50 %), *la calciurie étant globalement diminuée de moitié pendant les deux premiers mois* de traitement. Puis la calciurie remonte progressivement (réduction moyenne - 8 % à six mois) mais ne se normalise que plusieurs mois après arrêt du Cl₂MDP (de + 3 à + 9 mois). La réduction de la calciurie est significative pendant les cinq premiers mois de traitement ($p < 0,01$ - Test T de Wilcoxon)

Dans le groupe II, la calciurie chute aussi rapidement avec une réduction moyenne égale à - 46,7 % à un mois, ($p < 0,01$) mais *la calciurie reste basse pendant toute la durée du traitement*. Au sixième mois de Cl₂MDP, la calciurie moyenne est de 66 ± 44 mg/g créatinine/24 h, contre 133 ± 88 mg/g créatinine/24 h avant traitement et la réduction est encore nettement significative ($p < 0,01$). La calciurie remonte progressivement après arrêt du Cl₂MDP. A + 3 mois, la réduction moyenne (- 13,5 %) n'est plus significative et s'annule à + 6 mois.

2. La phosphaturie (Tableau VIII).

La phosphaturie des 24 heures rapportée à la créatininurie des 24 heures reste normale pendant toute la durée du traitement aux deux posologies et les variations observées ne sont pas significatives.

Jo	1 mois	2 mois	3 mois	5 mois	6 mois	+ 3 mois : + 6 mois : + 9 mois : + 12 mois					
Calciurie (mg/g cr/24 h)	128 ± 79	77	58	82	68	94	104	160	205		
Moyenne des réductions		-50 ±	-44,4 ±	-29,9 ±	-41,3 ±	-8,2 ±	-20,1 ±	-19 ±	-27,1 ±	-2,2 ±	
n		6,9 % ^f	7,8 %	9 %	9 %	18,7 %	13,8 %	13,1 %	28 %	14,4 %	
T.W.	12	12	12	12	11	12	11	9	5	4	
CL2MDP 400 mg/j.		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	NS	NS	NS	NS	NS	
Calciurie (mg/g cr/24 h)	133 ± 88	71	58	64	63	66 ± 44	116	100	121	135	
Moyenne des réductions		-46,7 ±	-32 ±	-32,3 ±	-43,6 ±	-35,6 ±	-13,5 ±	-4 ±	-16,3 ±	-21,2 ±	
n		5,9 %	14,4 %	12 %	8,3 %	7,2 %	8 %	11,1 %	22,1 %	20,6 %	
T.W.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	
CL2MDP 1600 mg/j.		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	NS	NS	NS	NS	
Phosphaturie (mg/g cr/24 h)	895 ± 206	821	700	703	689	763 ± 154	580	660	752	709	
n	12	12	12	12	11	12	10	11	6	5	
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	$p \neq 0,01$: $p < 0,05$				NS
Phosphaturie (mg/g cr/24 h)	733 ± 189	861	683	722	814	688 ± 172	632	580	660	599	
n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS	$p = 0,05$		NS	NS

Tableau VIII : Evolution de la calciurie et de la phosphaturie exprimées en mg/gr de créat. urinaire /24 h pendant et après traitement par le Cl2MDP en fonction de la posologie.

Dans la période post-thérapeutique, il existe une chute modérée et transitoire de la phosphaturie, mais significative à + 3 mois ($p = 0,01$) et + 6 mois ($p = 0,05$) dans le groupe I, à + 6 mois ($p = 0,05$) dans le groupe II.

3. L'hydroxyprolinurie. (Tableau IX, Figure 13).

3.1. Evolution de l'hydroxyprolinurie sous Cl_2MDP .

3.1.1. Dans le groupe I, l'hydroxyprolinurie exprimée en mg par g de créatinine urinaire et par 24 heures est en moyenne de $118,5 \pm 127$ chez les 12 pagétiques avant traitement. Sous Cl_2MDP , l'hydroxyprolinurie chute rapidement dès la fin du premier mois ($83,2 \pm 41,5$ mg/g créatinine/24 h), puis décroît légèrement mais régulièrement jusqu'à la fin du traitement où elle est de $61,6 \pm 49,7$ mg/g créatinine/24 h. Si l'on considère la moyenne des réductions par malade, la réduction globale ne progresse pas régulièrement, oscillant entre - 11,7 % et - 26,5 % en cours de traitement. La réduction est significative à deux mois ($p < 0,01$) et à cinq mois ($p < 0,05$) mais ne l'est pas à trois mois.

Quoiqu'il en soit, en fin de traitement, la réduction moyenne est significative ($p < 0,01$) et se produit chez tous les malades traités, *8 malades sur 12 ayant une hydroxyprolinurie normalisée.*

3.1.2. Dans le groupe II, l'hydroxyprolinurie moyenne avant traitement est nettement plus élevée, $211,6 \pm 158,2$ mg/g créatinine/24 h. Cela confirme l'impression d'une disparité entre les deux groupes, les malades du groupe II ayant aussi, comme on l'a vu, des phosphatases alcalines plus élevées.

Sous traitement, la chute de l'hydroxyprolinurie est plus rapide atteignant - 45,8 % à la fin du premier mois ($p < 0,01$) et progresse régulièrement atteignant - 63 % à la fin des six mois de traitement (moyenne $66,9 \pm 61,4$ mg/g créatinine/24 h). *Sept malades sur 12 ont alors une hydroxyprolinurie normalisée.*

3.2. Effet du Cl_2MDP sur l'hydroxyprolinurie après arrêt du traitement.

3.2.1. Dans le groupe I, la réduction moyenne de l'hydroxyprolinurie se maintient autour de - 27 % pendant l'année qui suit l'arrêt du traitement, mais elle n'est significative qu'à + 6 mois ($p < 0,05$). A + 12 mois trois pagétiques sur 7 ont une hydroxyprolinurie normale, et deux ans après arrêt du Cl_2MDP les quatre malades suivis ont des taux comparables à ceux observés avant traitement.

	Jo	1 mois	2 mois	3 mois	5 mois	6 mois	+ 3 mois : + 6 mois : + 9 mois : + 12 mois : + 18 mois : + 24 mois
OHP (mg/g cr./24h)	118,5 + 127	83,2 : + 41,5 ⁺	73,9 : + 48,3	69,7 : + 35,8	60,5 : + 31	61,6 : + 49,7	60,5 : + 34,4
Moyenne des réductions		-21,8 %	-17,8 %	-11,7 %	-26,5 %	-25,3 %	-27,5 %
n	12	12	12	12	12	12	10
T.W.		NS : p < 0,01 ⁺	NS	p < 0,06	p < 0,01	NS	NS
OHP (mg/g cr./24h)	211,6 + 158,2	121,5 : + 91,2	123,4 : + 156,8	99,2 : + 84,5	74,3 : + 55,2	66,9 : + 61,4	63,3 : + 41,2
Moyenne des réductions		-45,8 %	-51,0 %	-45,9 %	-63 %	-64 %	-69,2 %
n	12	12	12	12	12	12	12
T.W.		p < 0,01 : p < 0,01	p < 0,01 : p < 0,01	p < 0,01 : p < 0,01	p < 0,01 : p < 0,01	p < 0,01 : p < 0,01	p < 0,01 : p < 0,01

+ écart type

++ écart type de la moyenne

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau IX : Evolution de l'hydroxyprolinurie (OHP) en mg/g. créatinine urinaire/24 h pendant et après traitement par le Cl2MDP en fonction de la posologie chez 24 paçétiques.

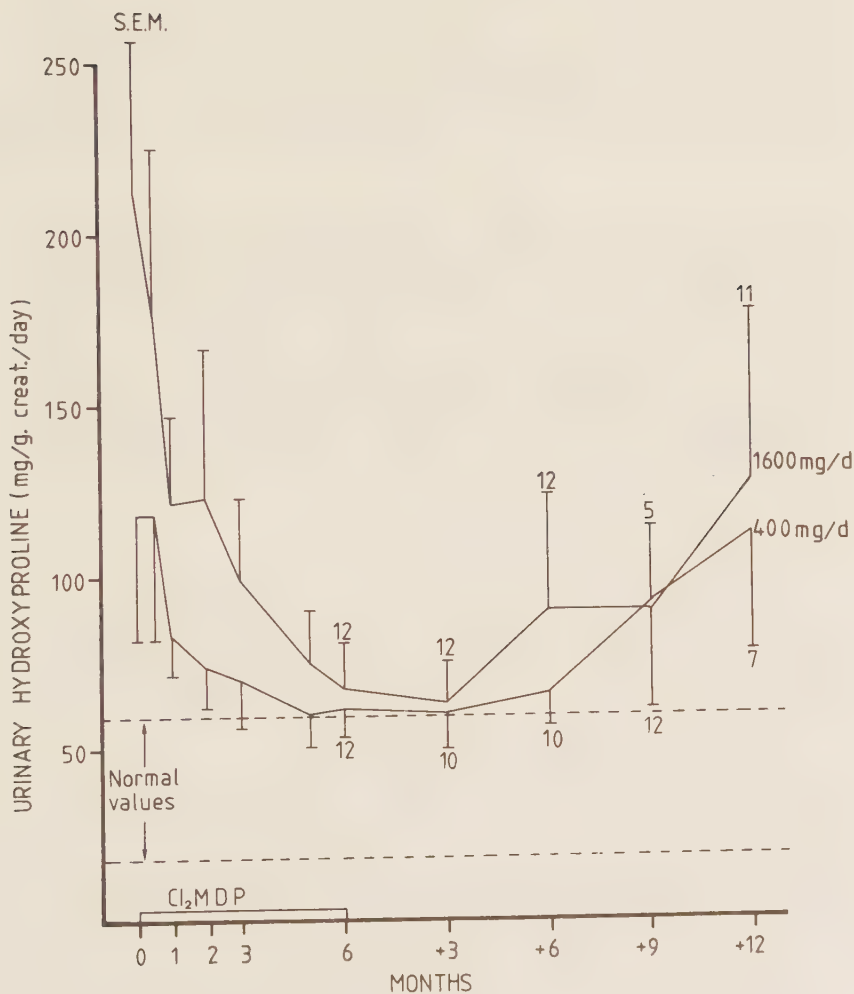


Figure 13 : Evolution de l'hydroxyprolinurie pendant et après traitement par le Cl_2MDP (400 mg/jour et 1600 mg/jour) chez 24 pagétiques.

3.2.2. *Dans le groupe II*, la réduction moyenne de l'hydroxyprolinurie se maintient remarquablement au même taux (- 63 % environ) pendant un an après arrêt du Cl_2MDP où elle reste constamment significative ($p < 0,01$). Ainsi, à + 12 mois, 5 malades sur 11 ont une hydroxyprolinurie normale. 6 malades ont été revus deux ans après traitement : un seul à une hydroxyprolinurie normale (23,7 mg/g créatinine/24 h., contre 119,5 mg/g créatinine/24 h avant traitement). Les cinq autres ont des valeurs nettement pathologiques, mais nettement réduites par rapport aux valeurs initiales dans quatre cas.

Ainsi, le Cl_2MDP administré seul pendant six mois entraîne une réduction significative de l'hydroxyprolinurie qui atteint son maximum en fin de traitement puis se maintient pendant au moins un an. L'hydroxyprolinurie est ainsi normalisée chez 14 des 24 malades. L'influence de la posologie est manifeste, puisque la réduction plafonne à - 30 % environ des valeurs initiales chez les pagétiques traités avec 400 mg/jour, alors qu'elle est de - 63 % environ chez les malades traités avec 1600 mg/jour. Il est impossible de concrétiser cette différence par une analyse statistique car les deux groupes ont des variances significativement différentes.

4. L'AMP cyclique urinaire. (Tableau VI).

L'AMP cyclique urinaire est toujours normal chez les pagétiques avant traitement. La valeur moyenne est de $3,18 \pm 1,23$ $\mu\text{mol/g}$ créatinine urinaire/24 heures dans le groupe I ($n = 8$) et de $2,36$ $\mu\text{mol/g}$ créatinine/24 heures dans le groupe II ($n = 12$), soit une moyenne globale de $2,64 \pm 0,96$ (normale : $3,5 \pm 1,5$ $\mu\text{mol/g}$ créatinine/24 heures).

L'AMP cyclique urinaire augmente dans les deux groupes sous Cl_2MDP . Dans le groupe I, les valeurs augmentent régulièrement jusqu'à la fin du traitement où le taux est le plus élevé : $4,45 \pm 1,78$ ($n = 8$) mais les variations ne sont pas significatives au risque de 5 %, probablement en raison du petit nombre de malades. Dans le groupe II, l'élévation de l'AMP cyclique est plus franche atteignant son maximum au troisième mois : $4,82 \pm 2,5$ ($n = 9$). En fin de traitement, la moyenne est à $4,61 \pm 1,90$ ($n = 9$) puis se normalise à plus trois mois ($2,7 \pm 1,04$). *Cette augmentation est significative dans le groupe II pendant toute la durée du traitement ($p < 0,05$).*

IV. Résultats histologiques.

a) Effet du Cl_2MDP sur l'os pagétique.

1. Rappel sur l'histopathogénie de l'os pagétique.

1.1. Les caractéristiques des perturbations histodynamiques de l'os pagétique sont maintenant bien connues (BORDIER P. et coll., 1972 - MEUNIER P. et coll., 1974 - MEUNIER P.J., 1976 - ALEXANDRE C., 1977) Ce sont :

- l'ostéocondensation et l'hypertrophie des pièces osseuses,
- les anomalies de la structure osseuse responsable de la fragilité de l'os,
- l'hyperostéoclastose et l'hyperostéoblastose, qui rendent compte des anomalies histomorphométriques,
- enfin, les lésions médullaires (fibrose et hypervascularisation).

Ainsi, l'os pagétique est caractérisé par un hyperremodelage lié à une forte augmentation de la natalité des unités multicellulaires assurant le remodelage osseux, et au sein desquelles ostéoclastes et ostéoblastes se différencient successivement. Il semble aussi exister un trouble de l'ostéoformation, avec des ostéoblastes synthétisant vite (durée de vie du BMU pagétique = 40 jours) et mal un collagène de texture anormale, *tissée*. L'anomalie réside dans l'organisation des fibres collagènes (FORNASTIER V.L., 1974) alors que la périodicité des fibres collagènes est normale (BALDET P., 1975) et que le minéral cristallin est sous forme d'apatite comme dans l'os normal (LAGIER R. et BAUD C.A., 1976).

1.2. Le problème de l'étiologie de la maladie de Paget suscite actuellement un regain d'intérêt : en effet REBEL A. et coll. (1974) ont mis en évidence en microscopie électronique des formations microfilamenteuse dans les noyaux et le cytoplasme des ostéoclastes pagétiques, résultats confirmés par d'autres auteurs (BALDET P., 1975 - MILLS B. et SINGER F.R., 1976 - SCHULZ A. et coll., 1977). Ces inclusions ressemblent aux nucléocapsides du virus rougeoleux retrouvé dans les cellules cérébrales infectées, et pour SINGER la maladie de Paget est une infection à slow virus comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive, le Kuru et la maladie de Creutzfeldt-Jacob (SINGER F.R., 1980). Les techniques d'immunohistochimie tentent actuellement de vérifier ces hypothèses et de préciser le virus en cause qui semble apparenté au virus rougeoleux ou au virus respiratoire syncytial (BASLE M. et coll., 1979 - REBEL A. et coll., 1980 - MILLS B.G. et coll., 1979).

	V.T.O. (%)	S.R. (%)	OST. /mm ²	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	Vit. cal. (u/j.)
CL2MDP (400 mg/j.)							
Avant	50,6 ± 15,8	18 ± 5,8	3,6 ± 3,3	7,9 ± 5,6	46,2 ± 12,9	16,2 ± 5,9	1,29 ± 0,2
Après	42 ± 12,4	10,8 ± 5,5	1,0 ± 0,9	7,7 ± 5,7	44,4 ± 24	16,1 ± 6,6	1,04 ± 0,2
Moyenne variations	- 15,2 % ± 10,9	- 41,4 % ± 22,1	- 55,6 % ± 38,4	- 11,6 % ± 51,2	- 4,7 % ± 50	- 7,4 % ± 52,7	- 17,9 % ± 17,9
n	6	7	7	7	7	7	7
T.W.	NS	p < 0,05	p = 0,05	NS	NS		p < 0,05
CL2MDP (1600 mg/j.)							
Avant	50,7 ± 13,8	21,2 ± 1,6	3,4 ± 2,8	9,5 ± 2,4	57,1 ± 4,95	16,7 ± 4,8	1,37 ± 0,18
Après	53,5 ± 13,3	14,7 ± 7,8	2,1 ± 3,1	7,2 ± 2,8	57 ± 8	12,6 ± 4,1	1 ± 0,1
Moyenne variations	+8,2 % ± 20,3	- 31,4 % ± 33,8	- 54,3 % ± 31	-15,9 % ± 43,8	- 1,3 % ± 13	- 16,4 % ± 3,2	- 26,7 % ± 10,6
n	6	5	6	7	7	7	7
T.W.	NS	NS	p = 0,05	NS	NS	NS	p < 0,05

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon
 Tableau X : Evolution des paramètres histomorphométriques en territoire pagétique avant et après 3 mois de traitement par le CL2MDP en fonction de la posologie.

2. Effets du Cl_2MDP en territoire osseux pagétique après 100 jours de traitement. (Tableau X).

Parmi les 24 malades traités, 14 ont eu une biopsie iliaque en territoire pagétique avant et après 100 jours de traitement par le Cl_2MDP à la dose de 400 mg/jour (7 cas) et 1600 mg/jour (7 cas). Les résultats sont analysés séparément dans le groupe I (400 mg/jour) et dans le groupe II (1600 mg/jour).

2.1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Dans le groupe traité par 400 mg/jour, on observe une faible réduction du volume trabéculaire osseux moyen qui passe de $50,6 \pm 15,8 \%$ ($n = 6$) à $42,0 \pm 12,4 \%$ ($n = 6$) au 100ème jour du traitement (réduction : $- 15,2 \pm 10,9 \%$). Chez les malades traités par 1600 mg/jour, le V.T.O. augmente faiblement de $50,7 \pm 13,8 \%$ ($n = 6$) à $53,5 \pm 13,3 \%$ (Augmentation moyenne : $+ 8,2 \pm 20,3 \%$). Dans les deux groupes, les variations ne sont pas significatives au risque de 5 % (Test T de Wilcoxon).

2.2. La résorption ostéoclastique. (Figure 14).

2.2.1. Les surfaces totales de résorption (S.R.).

Dans le groupe I (400 mg/jour) les surfaces totales de résorption, très étendues avant le traitement à $18,0 \pm 5,8 \%$ diminuent fortement en 100 jours passant à $10,8 \pm 5,5 \%$. La réduction, qui est de $- 41,4 \pm 22,1 \%$ ($n = 7$) est significative ($p < 0,05$ - Test T de Wilcoxon).

Dans le groupe II (1600 mg/jour) les surfaces de résorption passent de $21,2 \pm 1,5 \%$ à $14,7 \pm 7,8 \%$. La réduction est de $- 31,4 \pm 33,8 \%$ ($n = 5$), mais n'est pas significative en raison du nombre restreint de malades. Les surfaces de résorption augmentent dans un cas, passant de 22,9 % à 27,5 %.

Si l'on considère l'ensemble des malades, **la réduction est comparable, nettement significative** ($p < 0,01$ - Test T de Wilcoxon), **et s'observe chez 11 des 12 malades**. Toutefois, les surfaces de résorption ne sont normalisées que chez un malade du groupe I.

2.2.2. Le nombre d'ostéoclastes par millimètre carré de coupe de tissu osseux spongieux.

Le nombre d'ostéoclastes passe de $3,6 \pm 3,3$ à $1,0 \pm 0,9$ dans le groupe I (réduction : $- 55,6 \pm 38,4 \%$ - $n = 7$), et de $3,4 \pm 2,8$ à $2,1 \pm 3,1$ dans le groupe II (réduction : $- 54,3 \pm 31 \%$ - $n = 6$).

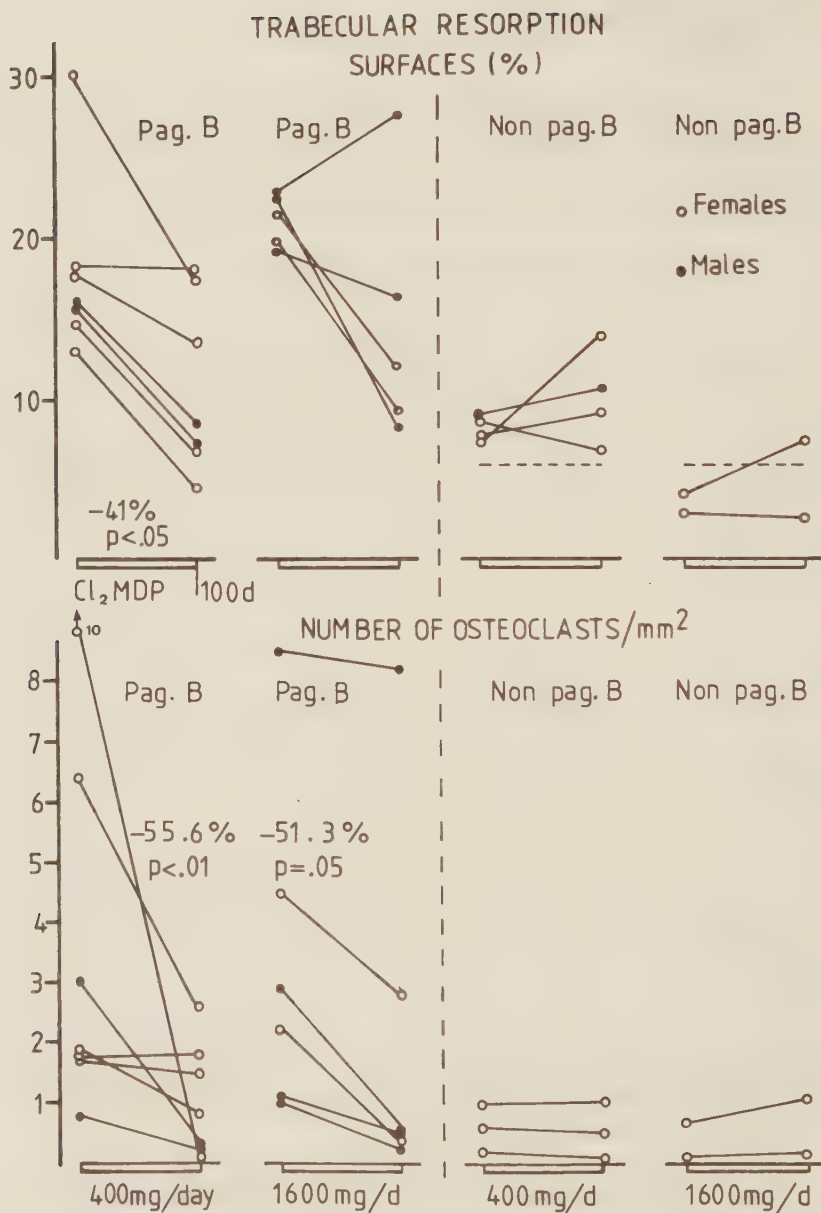


Figure 14 :

Variations des surfaces totales de résorption et du nombre d'ostéoclastes par millimètre carré de coupe de tissu osseux spongieux au 100ème jour de traitement par le Cl_2MDP (400 et 1600 mg/jour) en os pagétique et en os non pagétique.

La réduction est significative dans chacun des deux groupes ($p = 0,05$ Test T de Wilcoxon) mais le nombre d'ostéoclastes n'est inférieur ou égal à $0,20/\text{mm}^2$ après traitement que chez deux malades traités par 400 mg par jour.

2.3. Les paramètres ostéoïdes. (Figure 15).

2.3.1. Le volume ostéoïde.

Il passe de $7,9 \pm 5,6 \%$ avant traitement à $7,7 \pm 5,7 \%$ au 100^e jour du traitement dans le groupe I (réduction : $- 11,6 \pm 51,2 \%$, $n = 7$), et de $9,5 \pm 2,4 \%$ à $7,2 \pm 2,8 \%$ dans le groupe II (réduction : $- 15,9 \pm 43,8 \%$ - $n = 7$).

Les variations du volume ostéoïde ne sont significatives dans aucun des deux groupes.

2.3.2. Les surfaces ostéoïdes.

Les surfaces ostéoïdes passent de $46,2 \pm 12,9 \%$ à $44,4 \pm 24 \%$ dans le groupe I (réduction moyenne - $4,7 \pm 50 \%$ - $n = 7$) et de $57,1 \pm 4,9 \%$ à $57 \pm 8,0 \%$ dans le groupe II où la moyenne des variations est très faiblement négative : $- 1,3 \pm 13 \%$ ($n = 7$).

Les variations des surfaces ostéoïdes après traitement ne sont significatives dans aucun des deux groupes.

2.3.3. L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde.

De même que les autres paramètres ostéoïdes, il varie peu en cours de traitement : il passe de $16,2 \pm 5,9$ à $16,1 \pm 6,6$ dans le groupe I (moyenne des variations : $+ 7,4 \pm 52,7 \%$ - $n = 7$) et de $16,7 \pm 4,8$ à $12,6 \pm 4,1$ dans le groupe II ($- 16,4 \pm 39,2 \%$ - $n = 7$). Ces variations ne sont significatives dans aucun des deux groupes.

2.4. Etude de la vitesse de calcification de l'ostéoïde. (Figures 16 et 16 bis).

Elle passe de $1,29 \pm 0,2 \mu/\text{jour}$ avant traitement à $1,04 \pm 0,2 \mu/\text{jour}$ après 100 jours de Cl_2MDP dans le groupe I (moyenne des réductions : $- 17,9 \pm 17,9 \%$ - $n = 7$) et de $1,37 \pm 0,18 \mu/\text{jour}$ à $1,0 \pm 0,1 \mu/\text{jour}$ dans le groupe II ($- 26,7 \pm 10,6 \%$).

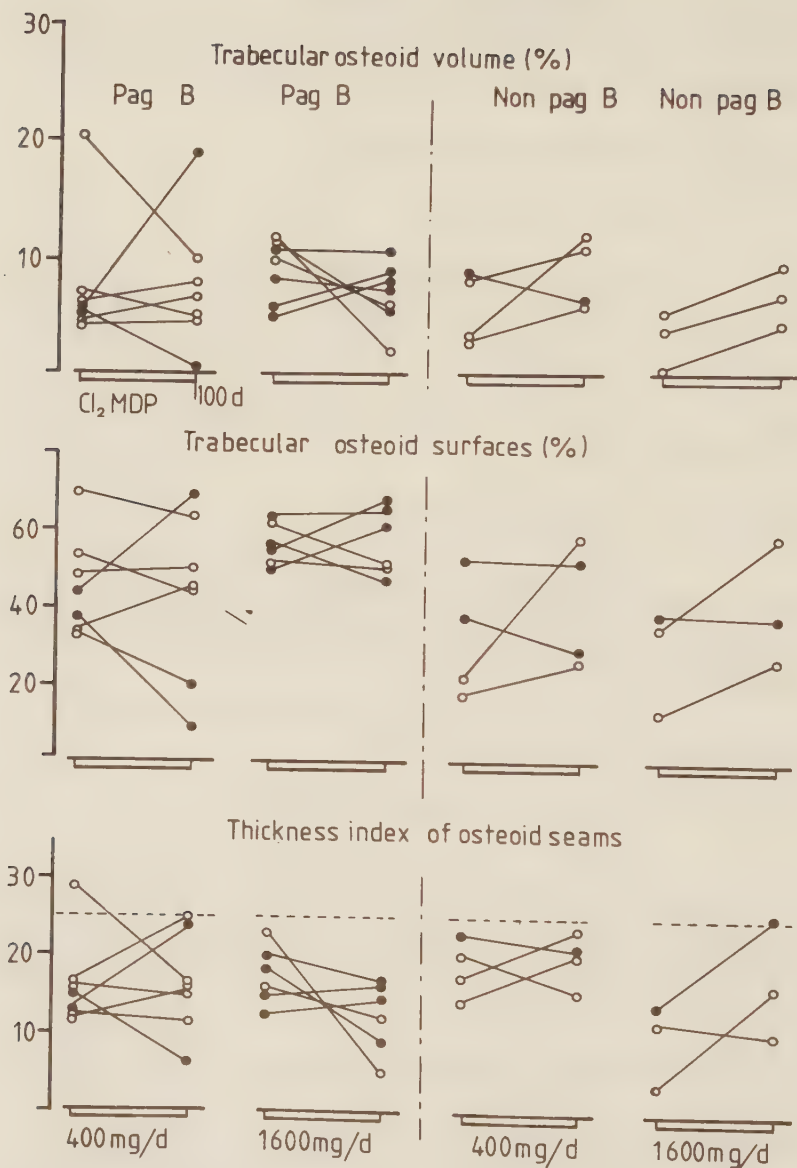


Figure 15 : Variations du volume ostéoïde, des surfaces ostéoïdes et de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde après 100 jours de traitement par le Cl₂MDP (400 mg/jour et 1600 mg/jour) en os pagétique et non pagétique.

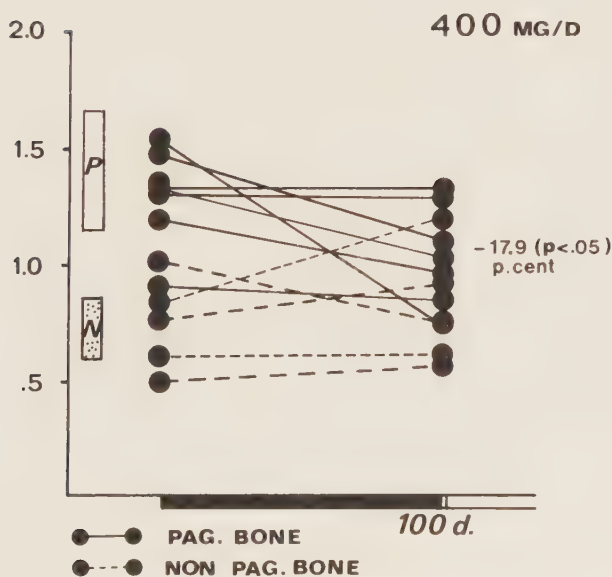
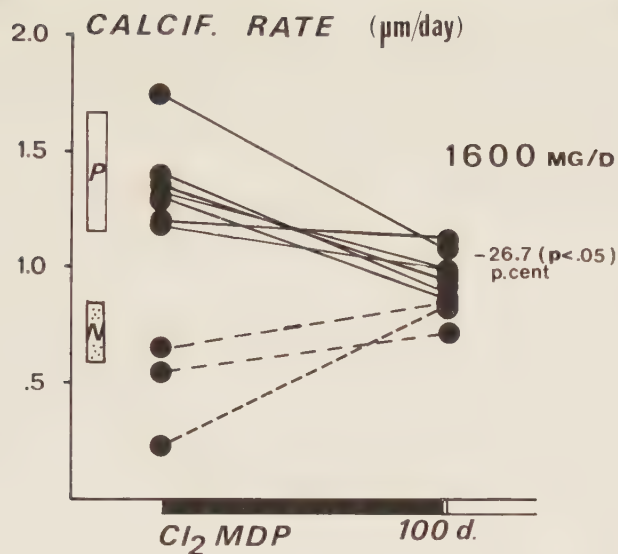


Figure 16 : Variations de la vitesse de calcification de l'ostéoïde en os pagétique et non pagétique après 100 jours de traitement par le Cl₂MDP (400 mg/jour et 1600 mg/jour).

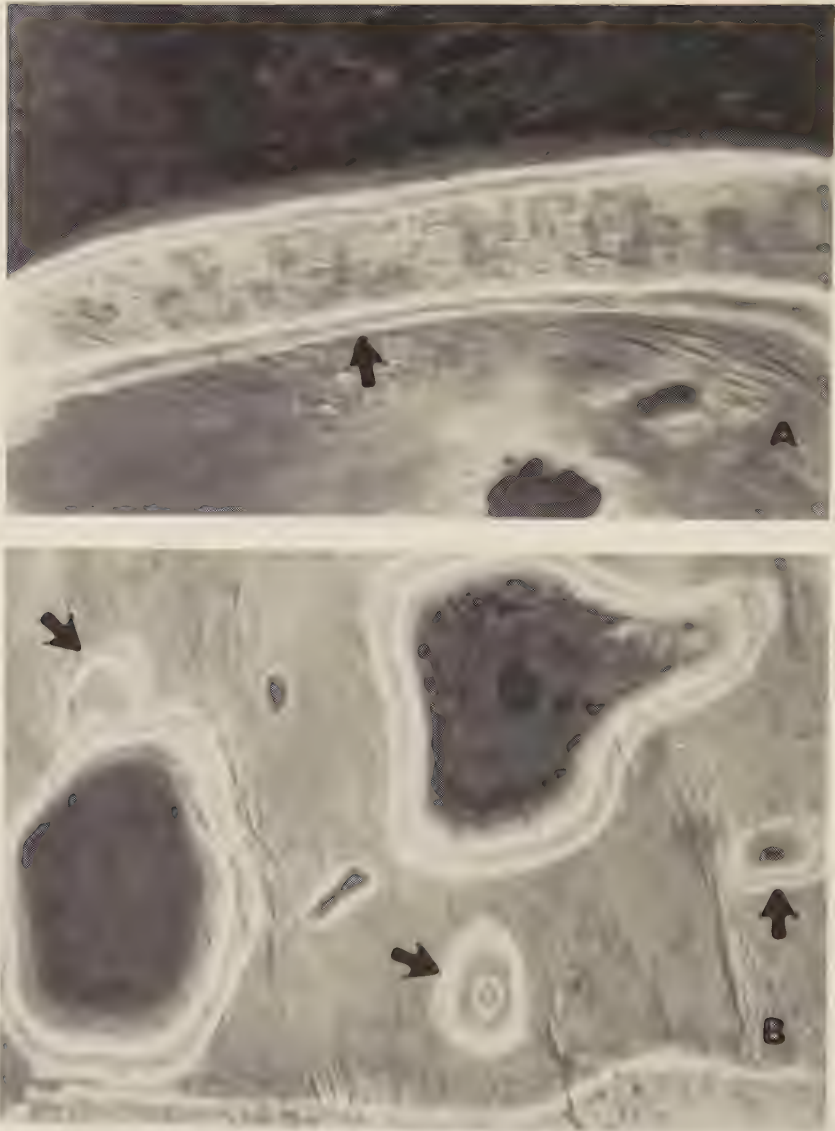


Figure 16 bis : Double double marquage par la tétracycline montrant que la vitesse de minéralisation de l'ostéoïde n'est pas inhibée par le Cl₂MDP (1600 mg/j - 100 jours). Le marquage post thérapeutique est en bordure du tissu osseux. Le marquage préthérapeutique (→) est inclus dans l'os (A : os pagétique - B : os non pagétique)

La réduction est significative pour chaque groupe ($p < 0,05$ - Test T de Wilcoxon), nettement significative pour l'ensemble des 14 malades ($p < 0,01$).

La vitesse de calcification de l'ostéoïde chute chez tous les malades traités sauf un pagétique traité par 400 mg/jour de Cl_2MDP où elle reste à 1,33 u/jour. Elle n'est normalisée par les trois mois de traitement que chez une malade (traité à 400 mg/jour), mais inversement, ***elle n'est jamais inférieure à la normale après traitement.***

2.5. *Effet du Cl_2MDP sur les anomalies de la moëlle osseuse pagétique.*

2.5.1. *La fibrose médullaire.*

Elle disparaît souvent après traitement, notamment dans les zones où l'hyperostéoclastose a été le plus réduite par le Cl_2MDP .

2.5.2. *L'hypervascularisation.*

L'hypervascularisation de la moëlle en os pagétique a été quantifié par PRISER B. (1980) qui a mesuré le nombre de sections vasculaires par millimètre carré de coupe de tissu osseux spongieux, ce nombre étant rapporté au nombre de lumières vasculaires par unité de surface (mm^2) de moëlle osseuse en déduisant le volume trabéculaire osseux.

PRISER a étudié les variations du nombre de lumières vasculaires/ mm^2 de moëlle osseuse (N.L.V.) chez 6 pagétiques avant et après traitement par le Cl_2MDP à la dose de 400 mg/jour (trois malades) et de 1600 mg/jour (trois malades) en territoire pagétique.

La valeur moyenne du N.L.V. passe de $8,3 \pm 10$ avant traitement à $3,9 \pm 3$. La réduction qui est de l'ordre de 50 %, d'autant plus marquée que l'hypervascularisation est intense avant traitement, est significative ($p = 0,05$ - Test T de Wilcoxon).

Il n'existe pas de corrélation linéaire entre le N.L.V. et les paramètres de résorption (surfaces totales de résorption et nombre d'ostéoclastes/ mm^2), mais ***cet effet favorable du Cl_2MDP sur la vascularisation osseuse en territoire pagétique est en faveur du caractère secondaire au remaniement osseux de cette hypervascularisation.***

2.6. *L'étude de l'os en lumière polarisée.*

On peut apprécier la texture du tissu osseux élaboré en cours de traitement en observant en lumière polarisée les travées osseuses situées entre le double marquage par la tétracycline de la biopsie avant traitement et le double marquage correspondant à la biopsie faite après traitement, le repérage se faisant en lumière fluorescente. *Il est tout à fait remarquable que l'on observe souvent un tissu osseux de structure lamellaire, normale, apposé en cours de traitement sur les zones d'os tissé antérieures au traitement.*

Ainsi, le Cl_2MDP donné seul provoque en trois mois une réduction marqué des paramètres de résorption en territoire osseux pagétique. Cet effet anti-ostéoclastique ne s'accompagne de modification des paramètres ostéoïdes. La vitesse de calcification est réduite par le traitement, mais ne descend pas en-dessous des valeurs normales. Enfin, la posologie (400 ou 1600 mg/j) ne semble pas influencer les résultats obtenus. Il y a fréquemment restauration d'une texture lamellaire régulière dans les zones élaborées sous traitement.

b) Effets du Cl_2MDP sur l'os non pagétique.

1. L'os non pagétique du pagétique.

Il a fait récemment l'objet d'un travail approfondi (COINDRE J.M. et MEUNIER P.J., 1980) dont nous rappellerons les résultats brièvement.

L'étude de 59 biopsies en territoire non pagétique chez des malades non traités a permis d'individualiser les caractères suivants :

- volume trabéculaire osseux normal,
- augmentation des surfaces de résorption et des surfaces des lacunes périostéocytaires,
- le nombre d'ostéoclastes est de $0,33 \pm 0,23$ par mm^2 , avec une corrélation positive significative entre ce nombre et l'étendue des surfaces de résorption.
- augmentation du volume et des surfaces ostéoïdes chez la femme,
- diminution de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde,
- vitesse de calcification normale.

Toutes ces variations sont statistiquement significatives par rapport aux valeurs moyennes des sujets témoins. Si l'on considère qu'il existe un hyperremodelage lorsque les surfaces de résorption sont supérieures à la moyenne normale augmentée de deux écarts-types, **43 % des pagétiques présentent des signes d'hyperremodelage au niveau de l'os non pagétique.** Si l'on

compare les deux groupes avec et sans hyperremodelage, on ne note pas de différence significative du volume trabéculaire osseux et des surfaces des lacunes périostéocytaires, alors que le nombre d'ostéoclastes/mm² est significativement plus élevé dans le groupe avec hyperremodelage. Par ailleurs, ces signes histologiques d'hyperremodelage sont bien différents des signes rencontrés dans les os présentant une maladie de Paget débutante : foyers de gros ostéoclastes contenant de gros noyaux, zones d'os tissé avec en regard une vitesse de calcification accélérée.

Le profil histomorphométrique de l'os non pagétique rappelle ainsi très fortement celui de l'hyperparathyroïdie primitive. Le groupe avec hyperremodelage a un taux plasmatique de parathormone plus élevé et une calcémie un peu plus basse que dans le groupe sans hyperremodelage, mais ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs.

L'os pagétique, avec son hyperactivité ostéoblastique source d'ostéocondensation et d'hypertrophie osseuse, est particulièrement avide de calcium. Le squelette du pagétique est donc en état de demande calcique, comme en témoigne d'ailleurs la calciurie basse rencontrée dans 51 % des pagétiques. On conçoit bien que cette situation métabolique engendre une stimulation parathyroïdienne.

Ainsi, les constatations histologiques rejoignent les constatations biologiques, puisque 15 % des pagétiques non traités ont un taux élevé de PTH (CHAPUY M.C. et coll., à paraître), mais nous y reviendrons.

2. Effets du Cl₂MDP en territoire osseux non pagétique après 100 jours de traitement. (Tableau XI).

Parmi les 24 malades traités, 10 ont subi une biopsie osseuse en territoire non pagétique avant et au 100ème jour du traitement par le Cl₂MDP à la dose de 400 mg/jour (5 malades) et 1600 mg/jour (5 malades).

Les résultats sont rapportés séparément dans le groupe I (400 mg/jour) et dans le groupe II (1600 mg/jour), mais du fait du petit nombre de cas une analyse statistique n'est possible que sur l'ensemble des deux groupes.

2.1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Il n'est mesurable sur les deux biopsies que chez 5 malades. Dans le groupe I, le volume trabéculaire osseux passe de $13,0 \pm 2,7$ % à $16,1 \pm 0,9$ % (augmentation moyenne : $28 \pm 33,8$ % - n = 3). Dans le groupe II le volume trabéculaire osseux passe de $17,7 \pm 4,2$ % à $22,7 \pm 6,4$ %, (+ $36,0 \pm 69,3$ % - n = 2).

CL2MDP (400 mg/j.)		V.T.O. (%)	S.R. (%)	OST. /mm2	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	Vit. calc. cort.	(u/j.) trab.
CL2MDP (400 mg/j.)	Avant	13,0 ± 2,7	8,1 ± 0,8	0,59 ± 0,4	5,8 ± 3,1	32,7 ± 15,9	18,9 ± 3,8	0,88 ± 0,27	0,73 ± 0,19
	Après	16,1 ± 0,9	10 ± 2,9	0,56 ± 0,5	8,8 ± 3,2	41,4 ± 16,2	20,3 ± 3,4	0,84 ± 0,1	0,77 ± 0,29
	Moyenne	+ 28 %	+ 25,3 %	- 10 %	+ 95 %	+ 46,8 %	+ 11,5 %	- 1 %	+ 7 %
	variations	± 33,8	± 45	± 16,7	± 136	± 84	± 33	± 21	± 27,6
	n	3	4	3	4	4	4	3	5
	T.W.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CL2MDP (1600 mg/j.)									
CL2MDP (1600 mg/j.)	Avant	17,7 ± 4,2	3,4 ± 0,9	0,36 ± 0,4	3,4 ± 2,5	28,8 ± 13,5	10,1 ± 5,4	0,54 ± 0,3	0,47 ± 0,24
	Après	22,7 ± 6,4	4,9 ± 3,3	0,47 ± 0,55	7 ± 2,5	44,3 ± 21,4	17,5 ± 7,6	0,96 ± 0,11	0,78 ± 0,06
	Moyenne	+ 36 %	+ 36,5 %	+ 41,7 %	+ 263 %	+ 59,7 %	+ 126,7 %	+ 134 %	+ 122 %
	variations	± 69,3	± 61,2	± 77	± 335	± 56	± 169	± 157	± 163
	n	2	2	3	3	3	3	3	3
	T.W.	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon

Tableau XI : Evolution des paramètres histomorphométriques en territoire non pagétique avant et après 3 mois de traitement par le CL2MDP en fonction de la posologie.

Ainsi, le Cl_2MDP induit une augmentation de la masse osseuse trabéculaire en territoire non pagétique. Cette augmentation du V.T.O. est notée chez 4 malades sur 5.

Il est intéressant de noter que les 2 malades qui avaient un V.T.O. inférieur au seuil fracturaire (14 %) avant traitement ont un V.T.O. nettement supérieur au seuil fracturaire après trois mois de Cl_2MDP (400 mg/j.) :

12,8 % (avant) $\longrightarrow$ 15,7 % (après)

10,5 % (avant) $\longrightarrow$ 17,2 % (après)

Le gain d'os ainsi obtenu est de + 43 %.

2.2. *La résorption ostéoclastique. (Figure 14).*

2.2.1. *Les surfaces totales de résorption.*

Elles augmentent sous traitement dans les deux groupes : elles passent de $8,1 \pm 0,8$ % avant traitement dans le groupe I à $10 \pm 2,9$ % après 100 jours de Cl_2MDP (augmentation moyenne : $+ 25,3 \pm 45$ % - $n = 4$), et de $3,4 \pm 0,9$ % à $4,9 \pm 3,3$ % dans le groupe II ($+ 36,5 \pm 61,2$ % - $n = 2$). Cette augmentation n'est pas significative ($n = 6$).

2.2.2. *Le nombre d'ostéoclastes par millimètre carré.*

Il est peu modifié sous traitement, passant de $0,59 \pm 0,4$ à $0,56 \pm 0,5$ (- $10 \pm 16,7$ % - $n = 3$) dans le groupe I, et de $0,36 \pm 0,4$ à $0,47 \pm 0,55$ (+ $41,7 \pm 77,6$ % - $n = 3$) dans le groupe II. Ces variations ne sont pas significatives.

2.3. *Les paramètres ostéoïdes. (Figure 15).*

2.3.1. *Le volume ostéoïde.*

Il augmente sous traitement dans les deux groupes : le volume ostéoïde s'accroît de $5,8 \pm 3,1$ % à $8,8 \pm 3,2$ % dans le groupe I ($+ 95 \pm 136$ % - $n = 4$), et de $3,4 \pm 2,5$ % à $7 \pm 2,5$ % ($+ 263 \pm 335$ % - $n = 3$) dans le groupe II. Sur l'ensemble des 7 malades, cette augmentation est significative ($p < 0,05$ Test T de Wilcoxon).

2.3.2. *Les surfaces ostéoïdes.*

Elles augmentent sensiblement sous Cl_2MDP , passant de $32,7 \pm 15,9$ % à $41,4 \pm 16,2$ % ($+ 46,8 \pm 84,2$ % - $n = 4$) et de $28,8 \pm 13,5$ %

à $44,3 \pm 21,4 \%$ ($+ 59,7 \pm 56,1 \%$ - $n = 3$). Toutefois, cette extension n'est pas significative, car les surfaces ostéoïdes diminuent légèrement chez 4 des 7 malades.

2.3.3. L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde.

Il est peu modifié sous Cl_2MDP à faible posologie, passant de $18,9 \pm 3,8$ à $20,3 \pm 3,4$ ($+ 11,5 \pm 33,2 \%$ - $n = 4$). Il augmente sensiblement sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP , passant de $10,1 \pm 5,4$ à $17,5 \pm 7,6$ ($+ 126,7 \pm 169 \%$ - $n = 3$). L'ensemble de ces modifications n'est pas significatif.

2.4. Etude de la vitesse de calcification de l'ostéoïde. (Figure 16).

Elle varie peu sous traitement dans le groupe I : en os cortical elle passe de $0,88 \pm 0,27 \mu/\text{jour}$ à $0,84 \pm 0,1 \mu/\text{jour}$ ($- 1 \pm 21 \%$ - $n = 3$), en os spongieux elle passe de $0,72 \pm 0,19 \mu/\text{jour}$ à $0,77 \pm 0,29 \mu/\text{jour}$ ($+ 7 \pm 27,6 \%$ - $n = 5$).

Elle augmente sensiblement dans le groupe II sous traitement, passant de $0,54 \pm 0,3 \mu/\text{jour}$ à $0,96 \pm 0,11 \mu/\text{jour}$ ($+ 134 \pm 157 \%$ - $n = 3$) en os cortical, et de $0,47 \pm 0,24 \mu/\text{jour}$ à $0,78 \pm 0,06 \mu/\text{jour}$ ($+ 122 \pm 163 \%$ - $n = 3$) en os spongieux.

Les variations de la vitesse de calcification pour l'ensemble des deux groupes ne sont pas significatives (Test T de Wilcoxon). *Chez aucun des malades, la vitesse de calcification n'est inférieure à la normale après traitement.*

Un des malades présentait une ostéomalacie en territoire non pagétique avant traitement, avec une vitesse de calcification effondrée ($p < 0,20 \mu/\text{jour}$), un volume et des surfaces ostéoïdes augmentés (respectivement 5,5 % et 38,5 %) avec un indice d'épaisseur normal (14,3). Après trois mois de Cl_2MDP (1600 mg/jour), les paramètres ostéoïdes ont augmentés mais la vitesse de calcification a considérablement augmenté ($0,82 \mu/\text{jour}$).

Ainsi, l'analyse de dix biopsies osseuses en territoire non pagétique confirme la notion d'un os en hyperremodelage. Sous l'effet du Cl_2MDP , administré seul à la dose de 400 ou 1600 mg/jour, les paramètres reflétant la résorption osseuse ostéoclastique augmentent nettement. Les paramètres ostéoïdes augmentent aussi sous traitement, mais la vitesse de calcification de l'ostéoïde reste normale ou légèrement élevée. Il n'a jamais été observé d'ostéomalacie induite par le Cl_2MDP .

E. DISCUSSION.

I. Les effets cliniques.

a) La tolérance.

Elle est excellente puisque, comme on l'a vu, 7 malades sur 24 ont présenté des troubles digestifs mineurs transitoires, cédant spontanément en quelques jours sans interruption du traitement qui a duré 6 mois. Cette absence habituelle d'effets secondaires est à souligner quand on sait que la calcitonine, quel que soit son type, provoque dans 30 % des cas environ des effets secondaires qui obligent parfois à interrompre le traitement : flushes cutanés, malaises, nausées ou vomissements (Mac INTYRE I., 1980). Par ailleurs, le mode d'administration oral du Cl₂MDP est un avantage certain par rapport aux injections sous cutanées ou intramusculaires quotidiennes ou plurihebdomadaires de calcitonine, souvent mal acceptées car devant être très prolongées chez des malades porteurs d'une affection bénigne.

b) Effets sur les signes non douloureux :

Le Cl₂MDP a un effet bénéfique net sur la mobilité des pagétiques puisque 15 sur 24 ont une activité physique nettement accrue en fin de traitement. 5 ont un périmètre de marche amélioré et 2 malades sur 8 ont pu abandonner l'usage des cannes.

La guérison sous Cl₂MDP d'une paraparésie en rapport avec une atteinte vertébrale pagétique remet en cause la notion d'une intervention chirurgicale nécessaire chez ces malades et pose le problème du mécanisme d'action du Cl₂MDP dans ces compressions médullaires : la réduction de l'hypertrophie osseuse est peu probable et le Cl₂MDP réduit probablement l'ischémie médullaire en supprimant l'hémodétournement vers le tissu osseux, phénomène mis en évidence au niveau rachidien par artériographie vertébrale (MATHE J.F. et coll., 1976).

c) L'effet antalgique du Cl₂MDP.

Malgré l'absence de groupe contrôle traité par un placebo, nous pouvons affirmer que le Cl₂MDP a un effet antalgique précoce, intense, et très prolongé après l'arrêt du traitement. Il est plus marqué sur les douleurs osseuses que sur les douleurs articulaires, mais l'index algique global décroît régulièrement jusqu'à la fin des 6 mois de traitement où la réduction atteint son maximum, - 68,1 %. Par la suite, l'effet antalgique se maintient identique

pendant 6 mois, puis devient plus inconstant mais la réduction moyenne chez les 13 pagétiques suivis 1 an après arrêt du Cl₂MDP est toujours de - 53,6 % par rapport aux valeurs initiales. Par ailleurs, le nombre de foyers douloureux est réduit sous Cl₂MDP et, comme on l'a vu les douleurs d'intensité légère remplacent progressivement les douleurs sévères.

Pour préciser la qualité de cet effet antalgique, nous avons appliqué le test non paramétrique de Wilcoxon à l'évolution du nombre de foyers douloureux et à l'index algique : la réduction de nombre de localisations est significative dès le 15^{ème} jour de traitement ($p = 0,05$) ainsi que pendant toute la durée du traitement et de l'année post-thérapeutique (à + 12 mois : $p = 0,05$, $n = 15$). Il en est de même pour la réduction de l'index algique par malade : $p = 0,05$ à 15 jours, $p < 0,01$ à 6 mois et + 6 mois, $p = 0,05$ à + 9 mois, et $p < 0,01$ à + 12 mois. Une réduction significative des douleurs 1 an après arrêt du traitement ne peut pas être mis sur le compte de l'effet placebo. De plus, il existe une analogie frappante entre la courbe de réduction des phosphates alcalines et la courbe de réduction de l'index algique, pendant mais aussi après traitement. Cela est particulièrement frappant dans le groupe des pagétiques traités par 1600 mg/j. où les pourcentages de réduction moyenne des phosphatases et des index algiques sont respectivement de - 28 % et - 36 % à 1 mois, - 58 % et - 62 % à 3 mois, - 70 % et 75 % à 6 mois, - 72 % et - 69 % à + 3 mois, - 67 % et - 70 % à + 6 mois, - 70 % et - 52 % à + 9 mois. Sous 400 mg/j. de Cl₂MDP, les deux courbes évoluent aussi parallèlement pendant les 12 premiers mois, mais la réduction des douleurs est plus importante de 10 % environ. Au-delà, les valeurs sont dispersées du fait du petit nombre de malades suivis.

La posologie du Cl₂MDP influence-t-elle l'effet antalgique ?

Il est difficile de répondre formellement à cette question. En effet, les variances des index algiques sont significativement différentes dans nos deux groupes qui restent de faible effectif, ne permettant pas une comparaison statistique. D'autre part, l'effet à long terme après 400 mg/j. de Cl₂MDP est difficile à juger puisque 4 malades ont été suivis à + 9 mois et 3 à + 12 mois. On peut toutefois remarquer que 4 des 5 malades non satisfaits en fin de traitement étaient traités par 400 mg/j. et que la réduction moyenne est nettement plus importante dans le groupe II 1600 mg/j. (- 75 %) que dans le groupe I 400 mg/j. (- 59,4 %), alors même que les pagétiques du groupe II souffraient dans l'ensemble beaucoup plus que ceux du groupe I avant tout traitement : le nombre de localisations douloureuses par malade était de 2,4 contre 1,5 dans le groupe I, l'index algique moyen par malade était à 7,8 contre 5,2 dans le groupe I, enfin les douleurs d'intensité sévère étaient présentes 13 fois dans le groupe II contre 5 fois dans le groupe I.

Ainsi, le Cl_2MDP administré pendant 6 mois à la posologie de 400 mg/j. ou de 1600 mg/j. entraîne régulièrement chez les 24 pagétiques traités, une réduction rapide du nombre et de l'intensité des foyers douloureux, réduction qui persiste longtemps après l'arrêt du traitement. Cet effet antalgique est statistiquement significatif pendant le traitement et pendant l'année qui suit chez les malades contrôlés. La diminution de l'index algique est superposable à celle des phosphatases alcalines et semble plus marquée à 1600 mg/j. qu'à 400 mg/j. surtout dans la période post-thérapeutique.

II. Les effets radiologiques et scintigraphiques.

a) Effets radiologiques du Cl_2MDP .

L'interprétation d'une modification radiologique des pièces osseuses pagétiques sous l'influence d'un traitement doit être très prudente en raison des nombreuses causes d'erreurs liées à la mauvaise reproductibilité des techniques radiologiques de routine. Les radiographies doivent être effectuées par un médecin radiologiste, qui restera le même au cours des examens successifs, qui s'efforcera d'obtenir à chaque fois la même incidence et les mêmes constantes d'intensité et de temps d'exposition (DOYLE F.M. et coll., 1974 - NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et coll., 1977). Ces conditions n'ont pu être réunies au cours de notre étude. Par ailleurs, l'effet bénéfique d'un traitement est parfois très long à se manifester sur les radiographies. Ces raisons expliquent probablement, tout au moins partiellement, l'absence de modifications radiologiques indiscutables au bout des 6 mois de traitement par le Cl_2MDP chez la plupart de nos malades.

Toutefois, une densification indiscutable de l'ostéoporose circonscrite du crâne a pu être notée en fin de traitement chez deux malades. Cet effet ne peut pas être mis sur le compte de l'évolution spontanée de l'ostéoporose circonscrite qui est bien connue (RAVAULT P.P. et coll., 1970 LEJEUNE E. et coll., 1974) : le front d'ostéolyse progresse d'1 cm par an environ et la reconstruction, qui se fait par petits ilots en "tache de bougie" au niveau du crâne n'est que très lente.

En conclusion, il nous semble qu'il serait intéressant de vérifier l'évolution radiologique des pièces osseuses pagétiques à long terme en utilisant des techniques radiologiques plus rigoureuses et donc reproductibles.

b) Effets scintigraphiques du Cl₂MDP.

Une évaluation quantitative des foyers pagétiques hyperfixants après traitement par l'EHDp avait déjà été réalisée (GOLDMAN A.M. et coll., 1975). L'hyperfixation scintigraphique à la 5ème heure témoigne d'un remodelage osseux accru et plus particulièrement d'une accrétion calcique accrue. La réduction significative de l'hyperfixation chez nos 24 pagétiques traités par le Cl₂MDP, reflète bien la réduction de l'activité ostéoblastique en territoire pagétique sous l'influence du traitement.

Il serait intéressant de contrôler la fixation des foyers pagétiques dans les années qui suivent l'arrêt du Cl₂MDP afin de préciser si la réascension de l'hyperfixation scintigraphique survient chez les malades qui présentent une rechute clinique et/ou biologique. Par ailleurs, en rapportant le rapport d'hyperfixation à l'importance de la pièce osseuse atteinte (mesurée par index radiologique), la scintigraphie devrait permettre d'établir l'importance de la maladie de Paget, en tenant compte à la fois de l'extension et de l'activité des foyers.

III. Les effets biologiques du Cl₂MDP.

a) Les examens sanguins de routine.

1. *La bonne tolérance biologique* du produit constatée expérimentalement chez l'animal est confirmée chez l'homme puisque les paramètres biologiques hépatiques rénaux et hématologiques ne sont pas modifiés sous Cl₂MDP. Il conviendrait toutefois de surveiller dans les études ultérieures la lactico-déshydrogénase hépatique qui est parfois élevée transitoirement au cours de certaines expérimentations animales (PROCTER and GAMBLE, documentation non publiée).

2. *L'uricémie* nous a semblé être un paramètre particulièrement intéressant : en effet, l'acide urique plasmatique est anormalement élevé avant traitement (supérieur à 385 $\mu\text{mol/l}$) chez 7 des 24 pagétiques, sans cause évidente, si ce n'est la prise de Furosemide chez l'un d'eux. Cette proportion est largement supérieure à la prévalence de l'hyperuricémie dans une population témoin. La fréquence élevée de l'hyperuricémie et de la maladie goutteuse chez les pagétiques a déjà été signalée (FRANK W.A. et coll., 1974). L'augmentation considérable du turn-over de l'os pagétique est probablement responsable de cette augmentation du pool des urates.

Sous l'influence de Cl_2MDP , l'hyperuricémie est normalisée chez 6 pagétiques, réduite chez le 7ème. Ces résultats sont à rapprocher de l'étude plus large faite chez 49 pagétiques traités par EHDP (5 mg/kg/j. dans 15 cas, 20 mg/kg/j. dans 12 cas) ou par le Cl_2MDP (22 de nos 24 malades). Sous diphosphonate l'hyperuricémie, présente avant traitement chez 15 pagétiques, est réduite significativement ($p < 0,01$) alors que l'uricémie n'est pas modifiée pendant et après traitement chez les 34 malades ayant une uricémie normale avant traitement (ARLOT M.E. et MEUNIER P.J., Calc. Tiss. Int., sous presse). Etant donné que les deux groupes de malades ont des phosphatases alcalines sériques et une hydroxyprolinurie non significativement différentes, cet effet du Cl_2MDP sur l'hyperuricémie ne peut pas être expliqué uniquement par la réduction du pool d'urates provenant des cellules osseuses sous Cl_2MDP , mais implique aussi une probable intervention du Cl_2MDP sur le métabolisme des purines ou sur la clearance rénale de l'acide urique (ARLOT M.E. et MEUNIER P.J., sous presse).

b) Effets du Cl_2MDP sur la phosphatase alcaline sérique et l'hydroxyprolinurie.

La phosphatase alcaline sérique reflète l'activité ostéoblastique et il existe une corrélation étroite entre la phosphatase alcaline sérique et la vitesse de formation osseuse évalué par la balance calcique (BOURNE G.H., 1972). L'hydroxyproline est un constituant de la matrice osseuse dont l'excrétion urinaire reflète directement la résorption osseuse (PROCKOP D.J. et UDENFRIEND K.Y., 1968). C'est au cours de la maladie de Paget que l'on rencontre les taux les plus élevés d'hydroxyprolinurie (BENOIT F.L. et coll., 1963 - LEJEUNE E. et coll., 1966), où cette augmentation est significativement corrélée à l'étendue des surfaces de résorption ostéoclastique (LEJEUNE E. et coll., 1972). La résorption osseuse des pagétiques peut être aussi évaluée par l'élimination urinaire des glycosides d'hydroxylysines dont le métabolisme ultérieur est plus limité que celui de l'hydroxyproline (ASKENASI R. et coll., 1976). CARROZZO propose le dosage sanguin de la proline-imino-peptidase, enzyme sérique qui reflète bien la résorption osseuse, ce qui éviterait la collection d'urines (CARROZZO M., 1980).

Il existe chez l'homme normal un équilibre entre l'apposition et la résorption osseuse (HARRIS W.H. et HEANEY R.P., 1969). Cet équilibre se retrouve dans la maladie de Paget où il existe une corrélation entre l'influx et l'efflux calcique osseux d'une part, entre la phosphatase alcaline et l'hydroxyprolinurie d'autre part (MARSHALL J.M., 1969). Ces deux paramètres reflètent étroitement le niveau de remodelage de l'os pagétique et leur évolution sous Cl_2MDP est donc le point crucial pour juger de l'efficacité de ce traitement.

Le Cl_2MDP entraîne chez tous les pagétiques une chute rapide et parallèle des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie. La réduction est une fonction monoexponentielle du temps et culmine à l'arrêt du traitement. La réduction ainsi obtenue, - 45 % à la faible dose (400 mg/j.) et - 70 % à la forte dose (1600 mg/j.) se maintient par la suite 3 à 6 mois, la réascension des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie se faisant tardivement et chez certains malades uniquement.

La réduction des phosphatases alcalines sous traitement ne dépend pas de l'activité de la maladie et s'opère chez tous les malades quelle que soit la valeur initiale. En effet, il n'existe pas de corrélation entre la valeur initiale des phosphatases alcalines et la réduction en % en fin de traitement (Figure 17). En revanche, la rechute biologique tardive survient le plus souvent chez des sujets ayant une maladie de Paget très active avec des phosphatases alcalines supérieures à 50 UB/l. avant traitement (Figure 10).

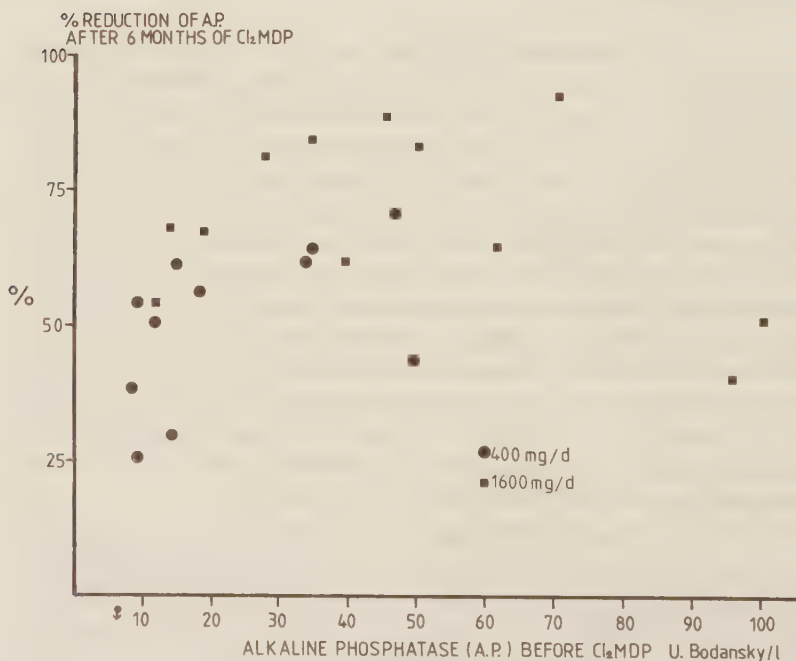


Figure 17 : Réduction en % des phosphatases alcalines après 6 mois de Cl_2MDP en fonction du taux initial chez 24 pagétiques.

Il est classique de noter une dissociation entre la chute des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie dans les deux premiers mois du traitement par le Cl_2MDP (MEUNIER P.J. et coll., 1979) ou par l'APD (FRIJLINK W.B. et coll., 1979). La chute de l'hydroxyprolinurie est rapide, importante dès le 15^{ème} jour de traitement alors que la réduction des phosphatases alcalines est plus lente, la réduction des deux paramètres se rejoignant à partir de la fin du deuxième mois de traitement. Cette dissociation transitoire s'explique par l'effet osseux de ces diphosphonates qui bloquent précocément la résorption ostéoclastique sans inhiber directement l'activité ostéoblastique, jugée par la phosphatase alcaline, et l'accrétion calcique. Dans un deuxième temps, la dépression des ostéoclastes entraîne une réduction du recrutement et de l'hyperactivité des ostéoblastes, par un mécanisme normal qui maintient l'équilibre entre la formation et la résorption osseuse dans beaucoup d'états pathologiques. Il est d'ailleurs intéressant de noter que le déséquilibre transitoire entre la résorption inhibée et l'hyperactivité ostéoblastique persistante dure environ 6 semaines, ce qui correspond approximativement à la durée de vie d'une unité multicellulaire de remodelage (B.M.U.). Cette interprétation trouve une confirmation dans l'étude des mouvements calciques sous APD (FRIJLINK W.B. et coll., 1979 - BIJVOET O.L.M., 1980) : la balance calcique se positive dans les 3 premiers mois du traitement. La différence entre l'influx et l'efflux calcique au niveau de l'os, qui atteint son maximum (8 mmol/j.) entre le 10^{ème} et le 20^{ème} jour de traitement, correspond à la réduction maximale de la calcémie et de la calciurie et correspond à la plus grande différence entre les pourcentages de réduction de l'hydroxyprolinurie et des phosphatases alcalines.

Dans notre étude, le retard de la chute des phosphatases alcalines par rapport à celle de l'hydroxyprolinurie est évident dans les deux premiers mois chez les pagétiques traités par 1600 mg/j., alors qu'il ne se produit pas chez les malades traités par 400 mg/j. (tableau XII). Dans ce dernier cas, la réduction seulement partielle de l'hydroxyprolinurie est probablement liée à l'influence de la parathormone comme nous le verrons plus loin.

Par la suite, l'hydroxyprolinurie et les phosphatases alcalines sériques évoluent de façon tout à fait parallèle en fonction du temps et de la posologie et l'influence de la posologie sur ces deux paramètres se fait sentir longtemps après l'arrêt du traitement. Ainsi, parmi les 12 malades traités avec 1600 mg/j., la moitié ont des valeurs normales 9 mois après arrêt du Cl_2MDP , alors que la plupart ont des taux réduits mais anormaux dans le groupe traité à 400 mg/j.

La comparaison des deux groupes est biaisée car les malades du groupe II ont en moyenne des phosphatases alcalines et une hydroxyprolinu-

rie 2 fois plus élevée que ceux du groupe I. Cela renforce l'idée que 1600 mg/j. de Cl₂MDP permettent une réduction plus marquée et surtout plus prolongée de ces paramètres mais ne permet pas de conclusion formelle d'après cette première étude pilote sur la meilleure posologie à adopter.

Cl ₂ MDP		15 j	1 m	2 m	3 m	5 m	6 m
400 mg/j	P.A.	- 5,7 %	- 20,9 %	- 29,5 %	- 34,9 %	- 41,5 %	- 43,5 %
	OHP.	+ 2,7 %	- 21,8 %	- 17,8 %	- 11,7 %	- 26,5 %	- 25,3 %
1600 mg/j	P.A.	- 10,8 %	- 30,5 %	- 48,8 %	- 60 %	- 65,7 %	- 69,8 %
	OHP.	- 23,7 %	- 45,8 %	- 51 %	- 45,9 %	- 63 %	- 64 %

Tableau XII : Réduction moyenne en % des phosphatases alcalines (P.A.) sériques et de l'hydroxyprolinurie (OHP) sous Cl₂MDP en fonction de temps du traitement.

c) Effets du Cl₂MDP sur les autres paramètres biologiques.

Rôle d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

1. Evolution des paramètres biologiques.

Comme on l'a vu, la calcémie n'est pas modifiée par le traitement alors que la calciurie est réduite de façon précoce et significative. La phosphorémie est réduite significativement sous Cl₂MDP, mais les valeurs restent toujours dans les limites de la normale. La phosphaturie n'est pas modifiée par le traitement.

Le point crucial est l'élévation de la PTH qui survient en cours de traitement chez 16 malades sur 23, le plus souvent dès le 1er mois de traitement et persistant jusqu'à la fin du traitement. Cette élévation s'accompagne d'une augmentation du 1-25 dihydroxycholecalciférol chez les malades qui ont subi ce dosage, alors que le 25 hydroxycholecalciférol reste normal chez les 16 malades où il a été mesuré. De même, l'AMP cyclique augmente sous traitement. Pour ce dernier paramètre, l'élévation est moins nette que celle de la PTH mais l'AMP cyclique urinaire doit être rapporté à la filtration glomérulaire pour constituer un fidèle reflet de la sécrétion parathyroïdienne (BROADUS A.E. et coll., 1977). Dans l'ensemble, la modification de ces paramètres est plus importante dans le groupe des malades traités par la forte posologie.

Si la chute de la calciurie peut être uniquement une conséquence directe de la réduction précoce de la résorption osseuse sous Cl_2MDP , l'ensemble des autres modifications suggère fortement l'existence d'un hyperparathyroïdisme secondaire induit par le Cl_2MDP . Pour comprendre ce phénomène, il est nécessaire de rappeler les connaissances actuelles sur la fonction parathyroïdienne chez les pagétiques.

2. La fonction parathyroïdienne chez les pagétiques.

2.1. Données biologiques et histologiques.

Il est généralement admis que la fonction parathyroïdienne est normale chez les pagétiques, mais l'analyse des paramètres biologiques recueillis chez 113 pagétiques suivis à la Clinique de Rhumatologie tend à prouver le contraire (M.C. CHAPUY et coll., Min. Electr. Metab., sous presse) : la iPTH est anormalement élevée dans 12 % des cas (2330 ± 849 pg/ml), sans cause évidente et notamment sans insuffisance rénale (clearance créatinine supérieure à 80 ml/mn). Cette élévation s'accompagne d'une calcémie et d'une calciurie significativement plus faibles que dans le groupe des pagétiques avec iPTH normale (300 ± 167 pg/ml). Cette élévation de la PTH n'est pas en rapport avec l'activité de la maladie car les phosphatases alcalines sériques et l'hydroxyprolinurie ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes. Un argument indirect important en faveur de cet hyperparathyroïdisme secondaire du pagétique est apporté par l'analyse de 59 biopsies pratiquées en territoire non pagétique chez des pagétiques (COINDRE J.M. et MEUNIER P.J., 1980). Celle-ci a montré qu'il existe une augmentation significative des surfaces de résorption, des surfaces de section des lacunes périostéocytaires et des surfaces ostéoïdes, et le profil histomorphométrique global rappelle fortement celui de l'hyperparathyroïdie primitive (BRESSOT C., 1976). Chez 43 % des malades, il existe des signes indiscutables d'un hyperremodelage qui est associé à une PTH plasmatique plus élevée que chez les pagétiques sans hyperremodelage.

2.2. Mécanisme de l'hyperparathyroïdisme secondaire rencontré chez les pagétiques.

L'association anormalement fréquente d'une hyperparathyroïdie **primitive** à la maladie de Paget est connue, et POSEN a trouvé une prévalence de 5 % d'hyperparathyroïdies primitives dans une population de 173 pagétiques (POSEN S. et coll., 1978). Dans l'analyse conduite par M.C. CHAPUY et P.J. MEUNIER, il s'agit d'une observation totalement différente puisque les auteurs ont montré qu'il s'agissait d'une hyperparathyroïdie **secondaire**.

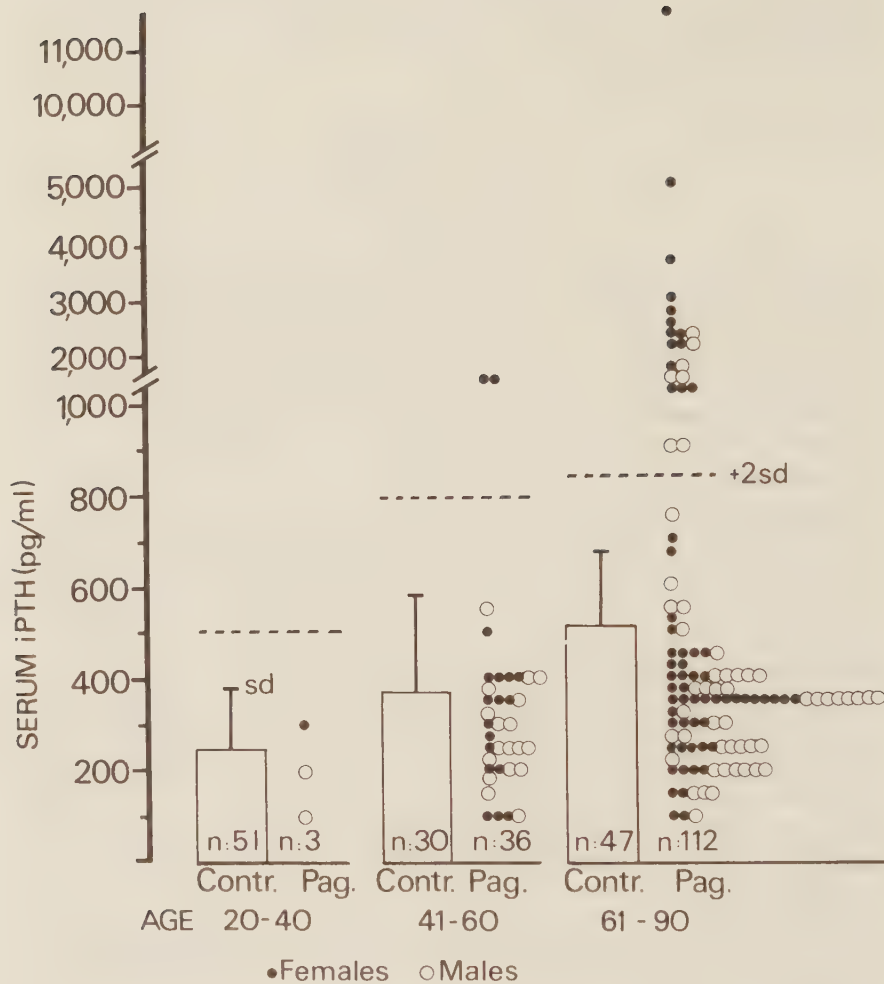


Figure 18 : Taux sériques de la parathormone chez 151 pagétiques non traités comparés par tranches d'âge avec ceux de 128 témoins.

L'absence d'hypophosphorémie, les taux moyennement élevés de la iPTH et surtout le calcium plasmatique bas (et non pas élevé) sont en effet nettement en faveur d'un hyperparathyroïdisme secondaire que l'on peut expliquer de la façon suivante :

la iPTH augmente avec l'âge indépendamment de la fonction rénale (WISKE P.S. et coll., 1979). Cette élévation est significativement corrélée avec la baisse du calcium ionisé et s'explique probablement par une carence calcique et vitaminique D relative, fréquente chez les vieillards.

Cette élévation progressive de la iPTH avec l'âge explique probablement que ce soit dans les tranches d'âges les plus élevées que l'on rencontre le plus de pagétiques avec iPTH élevée (Figure 18), mais chez les pagétiques le facteur déterminant semble être la demande calcique accrue de l'os pagétique dont l'activité ostéoblastique est considérablement majorée au niveau tissulaire. En effet, la balance calcique peut être équilibrée, positive ou négative (KRANE S.M. et coll., 1956 - NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et KRANE S.M., 1964), mais le pool calcique (LICHTWITZ A. et coll., 1960) et le turn over calcique (LICHTWITZ A. et GENNARI C., 1974) sont toujours considérablement accrus chez les pagétiques.

— Ainsi, la survenue d'un déséquilibre entre un apport calcique réduit du fait de l'âge, et une demande accrue du fait de l'avidité calcique de l'os pagétique négativerait la balance d'où stimulation chronique des parathyroïdes.

2.3. Conséquences de l'hyperparathyroïdisme secondaire sur la maladie de Paget.

Chez les 113 pagétiques étudiés, les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie ne sont pas significativement différentes dans le groupe avec et dans le groupe sans hyperparathyroïdisme (M.C. CHAPUY et coll., sous presse), mais le taux de ces deux témoins biologiques pouvant être à la fois cause et conséquence de l'hyperparathyroïdisme, cela n'autorise aucune déduction sur la causalité de l'élévation de la PTH. On sait que l'administration de PTH en perfusion chez des hypoparathyroïdiens présentant une maladie de Paget, entraîne une augmentation de 100 % des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie (GENUTH S.M., et KLEIN L., 1972). Par ailleurs, chez 3 pagétiques présentant une ostéomalacie d'origine digestive, la carence calcique se manifeste par une aggravation radiologique des lésions pagétiques, accompagnée d'une augmentation des paramètres biologiques (phosphatases alcalines et hydroxyprolinurie), l'aggravation étant réversible sous calcium et vitamine D seuls (NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et coll., 1980). Enfin, il a été récemment rapporté que l'administration de calcium chez les pagétiques permettait de réduire sensiblement les signes biologiques de la maladie

(EVANS R.A., 1979). *Ainsi la stimulation chronique des ostéoclastes et des ostéoblastes pagétiques par une sécrétion exagérée de iPTH pourrait être un facteur d'aggravation de la maladie.* La possibilité de ce mécanisme est aussi évoqué par CANFIELD et SIRIS (SIRIS E.S. et coll., 1980).

3. Effets du Cl_2MDP sur la fonction parathyroïdienne du pagétique.

Chez la vache en état de carence calcique, le Cl_2MDP ne modifie pas la réponse parathyroïdienne (YARRINGTON J.T. et coll., 1977). Mais chez le chien, le Cl_2MDP injecté à fortes doses induit une baisse du calcium ionisé et une élévation de la PTH, transitoire et réversible 24 h. après chaque injection, sans signes histologiques d'hyperplasie parathyroïdienne après 18 mois de traitement (D'AMATO R.A. et coll., 1980). Ainsi le Cl_2MDP peut, dans certaines circonstances, induire une réaction parathyroïdienne par blocage de la résorption osseuse et donc de l'efflux calcique en laissant persister intact l'influx calcique puisque le Cl_2MDP ne perturbe pas la minéralisation. Cet effet est bien connu après chaque injection de calcitonine (CHAPUY M.C. et coll., 1980 a). On conçoit assez bien que chez les pagétiques, en état d'hyperparathyroïdisme "latent", le Cl_2MDP puisse démasquer une réaction parathyroïdienne en accentuant le déséquilibre calcique. La séquence la plus probable des modifications des paramètres biologiques que nous avons constaté est donc la suivante :

- $\text{Cl}_2\text{MDP} \longrightarrow$ blocage de la résorption $\longrightarrow$ baisse du calcium ionisé $\longrightarrow$ augmentation de la iPTH $\longrightarrow$ augmentation de l'AMP cyclique urinaire, baisse de la calciurie et augmentation du 1,25 dihydroxycholecalciférol (MEUNIER P.J. et coll., 1979).

Cette interprétation amène trois remarques :

- chez l'unique malade qui ait présenté une franche hypocalcémie, (72 mg/l) au 1er mois, la iPTH, normale avant traitement, s'est nettement élevée (5500 pg/ml à 1 mois). La supplémentation vitamino-calcique instituée à partir du 2ème mois a permis de normaliser la calcémie alors que la PTH est restée élevée (entre 1600 et 2800 pg/ml) tout au long du traitement.

- l'élévation de la iPTH sous Cl_2MDP ne semble pas être proportionnelle au niveau de l'hyperremodelage de l'os pagétique, donc de l'efflux calcique, avant traitement. En effet, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la moyenne des iPTH sous traitement pour chaque malade et aucun des paramètres suivants : calciurie, hydroxyprolinurie, phosphatases alcalines, surfaces de résorption ostéoclastiques mesurés avant traitement.

si l'hypocalcémie peut induire directement une sécrétion accrue de 1,25 dihydroxycholecalciférol par le rein de l'homme (LUND B. et coll., 1980),

l'absence d'hypocalcémie franche chez la plupart des pagétiques rend plus probable le rôle direct de la iPTH dans cette augmentation, comme c'est le cas dans l'hyperparathyroïdie primitive (BROWN D.J. et coll., 1979 - HEY-BURN P.J. et coll., 1979 a). Comme nous l'avons vu (chapitre I), un effet direct du Cl_2MDP sur le métabolisme de la vitamine D est peu probable expérimentalement, et le taux du 25 hydroxycholecalciférol est toujours resté normal sous traitement chez les pagétiques. D'ailleurs, des modifications semblables de la iPTH et du $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ ont été rapportées dans le traitement de 8 pagétiques par la mithramycine (BILEZIKIAN J.P. et coll., 1978), un autre agent antiostéoclastique puissant.

4. Influence de l'hyperparathyroïdisme induit sur l'efficacité du Cl_2MDP dans la maladie de Paget.

La réponse biologique est satisfaisante chez tous les malades, qu'ils aient présenté ou non une élévation de la iPTH sous traitement. Toutefois, la réduction moyenne des phosphatases alcalines au 6ème mois dans le groupe II est de - 61,4 % chez les 7 pagétiques dont la iPTH est anormalement élevée 2 fois ou plus en cours de traitement, alors qu'elle est de - 80,7 % chez les 5 autres malades. Une telle différence n'est pas retrouvée dans le groupe traité par 400 mg/j. (- 46,5 % chez les 7 pagétiques avec élévation de la iPTH, - 44,4 % chez les autres).

Pour tenter de préciser ce point, nous avons corrélié la moyenne de la iPTH sous traitement (5 dosages) pour chaque malade avec la réduction en % des phosphatases alcalines au 6ème mois : il n'existe manifestement pas de relation entre ces 2 paramètres quelle que soit la posologie. Toutefois, l'élévation de la iPTH, ***qui survient probablement lorsque le blocage de la résorption par le Cl_2MDP est le plus intense*** aura tendance à réduire l'ampleur de la chute des phosphatases alcalines, le bilan final étant probablement le même que chez les malades sans réaction hyperparathyroïdienne.

Pour mieux discerner les effets de l'élévation de la PTH (chez les malades traités par 1600 mg/j.), nous avons calculé séparément la moyenne de réduction des phosphatases alcalines en pourcentage du taux initial dans deux groupes : le premier comporté la moyenne de réduction pour l'ensemble des points contemporains d'une élévation de la iPTH à un instant donné, le deuxième groupant l'ensemble des points coïncidant avec une PTH normale à chaque instant. Les deux courbes ainsi obtenues permettent d'intégrer tous les malades quel que soit le délai d'élévation ou de réduction de leur PTH, puisque chaque malade est intégré dans l'une ou l'autre des 2 courbes à un temps donné en fonction du niveau de sa PTH. Il apparaît alors nettement que les phosphatases alcalines sont moins réduites lorsque la PTH est élevée

que lorsque la PTH est normale. La différence est d'environ 18 % tout au long du traitement et apparaît significative au 5ème mois de traitement ($p < 0,05$) où elle atteint 22 % (Figure 19). *Il est intéressant de noter que la courbe correspondant à une PTH normale est superposable à la réduction des phosphatases alcalines sous 1600 mg/j. de Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique.*

Si l'on établit de la même façon 2 courbes reflétant la moyenne des réductions de l'hydroxyprolinurie concomittente d'une PTH élevée ou d'une PTH normale, on s'aperçoit que les 2 courbes sont superposables. Cette inhibition comparable de la résorption osseuse dans les deux groupes est d'autant plus frappante que l'élévation de la iPTH doit logiquement stimuler la résorption osseuse en territoire non pagétique.

Il apparaît ainsi la possibilité de découpler le B.M.U. sous les effets combinés de la PTH et du Cl_2MDP : la résorption osseuse est inhibée alors que le Cl_2MDP laisse persister une activation ostéoblastique sous l'influence de la PTH.

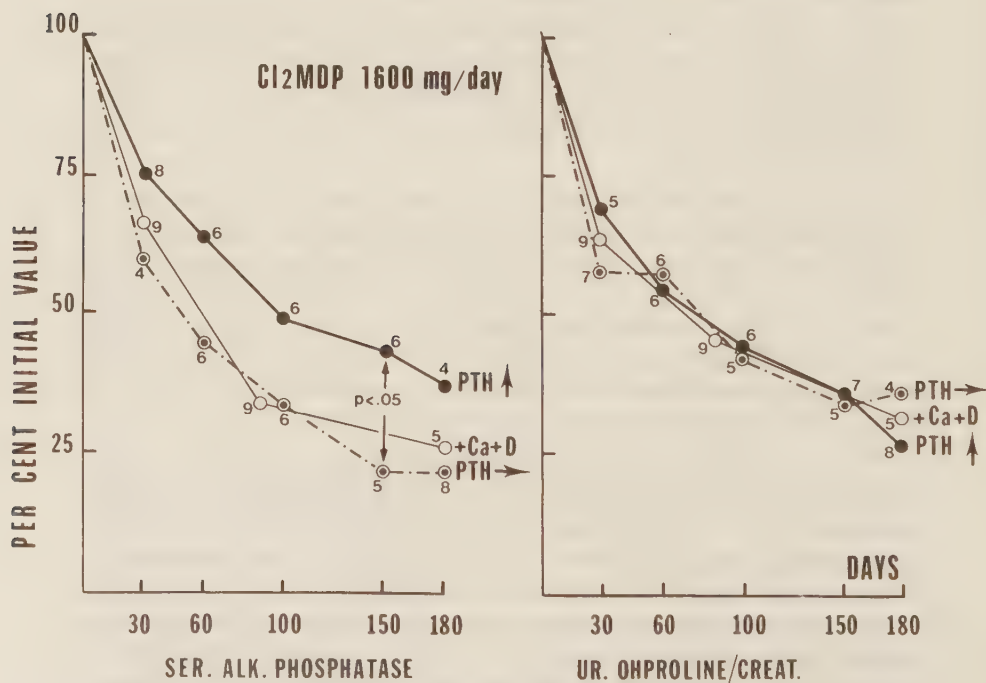


Figure 19 : Réduction des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie en fonction du taux de i PTH sous traitement par le Cl_2MDP (1600 mg/jour) chez 12 pagétiques. Comparaison avec la réduction obtenue chez 7 pagétiques supplémentés en calcium et vitamine D.

Ainsi, le Cl_2MDP induit un hyperparathyroïdisme secondaire transitoire et toujours réversible à l'arrêt du traitement. Le blocage rapide et puissant de la résorption ostéoclastique par le Cl_2MDP sans inhibition associée de la minéralisation démasque et accentue le déséquilibre calcique des pagétiques qui sont dans un état de demande calcique accrue contrastant avec des apports fréquemment réduits.

Cet effet correspond à une réponse homéostasique logique et non à un effet direct du Cl_2MDP sur les parathyroïdes ou sur le métabolisme de la vitamine D.

Son intensité ne dépend pas de l'étendue ou de l'activité de la maladie de Paget mais plutôt de 2 facteurs :

- l'intensité de la réponse de l'os pagétique au Cl_2MDP ,*
- les apports calciques et vitaminiques D, très variables d'un sujet à l'autre chez ces malades âgés.*

L'élévation de la PTH ne semble pas compromettre les bons résultats du Cl_2MDP mais son rôle exact ne pourra être précisé qu'en comparaison avec l'effet du Cl_2MDP associé à une supplémentation calcique.

IV. Effets histologiques du Cl_2MDP .

a) En territoire pagétique.

1. Le volume trabéculaire osseux.

L'ostéocondensation caractéristique de l'os pagétique n'est pas modifiée sous Cl_2MDP , les variations enregistrées étant faibles et se faisant dans les deux sens, et l'hétérogénéité de la condensation de l'os pagétique se prêtant mal à l'analyse de modifications modérées.

2. Les paramètres de résorption.

Les surfaces de résorption sont rarement normalisées par le traitement mais significativement réduites, de -41 % dans le groupe I et de -31,4 % dans le groupe II. Les surfaces n'augmentent que chez un malade passant de 22,9 % avant à 27,5 % après traitement, mais le nombre d'ostéoclastes est réduit par le Cl_2MDP chez ce même malade.

Le nombre d'ostéoclastes par mm^2 est réduit chez tous les malades, la réduction moyenne étant -55 % dans chacun des deux groupes.

Ainsi, *le Cl₂MDP inhibe fortement la résorption ostéoclastique en territoire pagétique*, quelle que soit la posologie utilisée et il est probable que des biopsies plus tardives, faites au bout de 6 mois de traitement, monteraient une réduction plus marquée.

3. Les paramètres ostéoïdes.

Les surfaces ostéoïdes, le volume ostéoïde et l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde sont légèrement réduits sous Cl₂MDP aux deux ponologies, mais ces modifications ne sont pas significatives. La vitesse de calcification est significativement réduite dans les deux groupes (respectivement de - 18 % et - 27 %). Elle est rarement normalisée mais n'est jamais anormalement ralentie sous l'effet du Cl₂MDP, point capital. Enfin, la fibrose médullaire disparaît fréquemment et l'os formé sous traitement est souvent lamellaire, de texture parfaitement normale.

b) En territoire non pagétique.

1. Le volume trabéculaire osseux.

Comme on l'a vu, le VTO augmente sous Cl₂MDP chez 4 malades sur cinq, le gain d'os étant particulièrement net (+ 43 %) chez les deux pagétiques dont le VTO avant traitement était inférieur au seuil fracturaire. Cet effet du Cl₂MDP sur un os en état d'hyperremodelage pourrait être mis à profit dans le traitement de l'ostéoporose et en particulier des ostéoporoses à haut niveau de remodelage par le Cl₂MDP (Chapitre VI).

2. Les paramètres de résorption.

Les surfaces de résorption ostéoclastiques et le nombre d'ostéoclastes par mm² sont accrus avant traitement, et ils augmentent légèrement sous Cl₂MDP au bout de 3 mois. Cette augmentation est probablement en relation avec la stimulation parathyroïdienne, et il est surprenant qu'elle ne soit pas inhibée par le Cl₂MDP dont on sait qu'il inhibe puissamment la résorption osseuse induite par la PTH sur l'os en culture (FLEISCH H. et coll., 1969) et par le 1,25 dihydroxycholecalciférol (GEBAUER U. et FLEISCH H., 1980). Mais chez le pagétique, il est probable que la majeure partie des 4 à 8 % du Cl₂MDP absorbé se fixe au niveau des fronts de minéralisation des os *pagétiques*, comme le montre la fixation de l'EHDP marqué au Tc⁹⁹ au cours de la scintigraphie osseuse, et la réduction de la résorption ostéoclastique en territoire pagétique.

La réduction de l'hydroxyprolinurie à 3 mois est de - 11,6 % dans le groupe I et - 45 % dans le groupe II, alors que la réduction des surfaces ostéoclastiques en territoire pagétique est importante dans les deux groupes (- 41 % et - 31,4 %). En os non pagétique, les surfaces de résorption sont après traitement de $10 \pm 2,9$ % dans le groupe I et de $4,9 \pm 3,3$ % dans le groupe II. Ainsi, il est probable que la faible réduction de l'hydroxyprolinurie à faible posologie au bout de 3 mois est la résultante de deux phénomènes : une inhibition de la résorption osseuse pagétique et une résorption accrue sur les autres pièces osseuses du squelette où le Cl_2MDP n'est présent qu'en très faible quantité. A l'inverse, la réduction marquée de l'hydroxyprolinurie sous 1600 mg/j. de Cl_2MDP traduirait à la fois le blocage de la résorption en zone pagétique et l'équilibre entre les actions opposées du Cl_2MDP et de la PTH au niveau des os non pagétiques.

Ce mécanisme impliquant une "balance" entre la PTH et le Cl_2MDP suivant les territoires osseux rend bien compte de l'influence de la réaction hyperparathyroïdienne sur l'efficacité du Cl_2MDP au niveau des paramètres biologiques.

3. Les paramètres ostéoïdes.

L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde ne varie pas sous traitement mais les surfaces et le volume ostéoïde sont accrus dans les deux groupes, probablement sous l'effet de l'augmentation de la PTH. De même, la vitesse de calcification augmente dans les deux groupes, se "normalisant" chez les 3 malades du groupe II ($0,47 \pm 0,24$ u/j. $\longrightarrow$ $0,78 \pm 0,06$ u/j.).

Il est intéressant de noter que le Cl_2MDP même à 1600 mg/j. laisse persister une activité ostéoblastique accrue sous l'effet de la PTH, ce qui rend probablement compte de l'augmentation du VTO.

Ainsi, le Cl_2MDP administré seul à la dose de 400 ou de 1600 mg/j. pendant 6 mois, entraîne chez les 24 pagétiques traités, une amélioration importante qui porte à la fois sur les symptômes cliniques, biologiques et histologiques de la maladie. Cette amélioration survient rapidement, persiste longtemps après l'arrêt du traitement, et ne s'accompagne pas d'effets secondaires cliniques. L'apparition fréquente sous traitement d'un hyperparathyroïdisme secondaire transitoire et réversible, favorisé par la demande calcique accrue du pagétique, nous a poussé à adjoindre au Cl_2MDP une supplémentation en calcium et en vitamine D. Cela fait l'objet de la deuxième étude.

DEUXIEME ETUDE

Effets du Cl₂MDP, administré pendant 6 mois à la dose de 400 mg/jour ou 800 mg/jour ou 1600 mg/jour ou 2400 mg/jour, et associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D2.

A. LES MALADES.

L'étude a porté sur 40 malades pagétiques remplissant les mêmes critères d'admission cliniques, biologiques et radiographiques que dans l'étude précédente.

La répartition selon le sexe est homogène (vingt hommes et vingt femmes). Les malades étaient âgés de 49 à 81 ans (moyenne 66 ans), et se savaient porteurs d'une maladie de Paget depuis longtemps (en moyenne depuis 12 ans). Aucun traitement spécifique de la maladie n'avait été entrepris depuis moins de trois mois.

B. LA POSOLOGIE.

Les malades ont été répartis au hasard en 4 groupes :

- 4 malades ont reçu 400 mg/jour de Dichlorométhylène diphosphonate (Cl₂MDP),
- 16 malades ont reçu 800 mg/jour,
- 10 malades ont reçu 1600 mg/jour,
- 10 malades ont reçu 2400 mg/jour.

Les résultats biologiques obtenus avec 400 mg/jour de Cl₂MDP étant apparus moins favorables au décours de la première étude que dans les autres groupes, il a été décidé en cours d'étude de donner 800 mg/jour aux nouveaux malades qui du fait de leur numéro d'entrée dans le protocole, auraient dû recevoir 400 mg/jour de Cl₂MDP. Cela explique l'écart des effectifs entre les deux premiers groupes.

Les conditions d'administration du produit, présenté sous forme de tablettes orales dosées à 200 mg, étaient les mêmes que dans l'étude précédente : en une prise à distance des repas sans prise concomitante de lait.

Par ailleurs, tous les malades ont reçu une supplémentation vitamino-calcique sous forme de 1 g de Calcium élément (2 comprimés/jour de Calcium Fort Sandoz®) et de 8000 unités de Vitamine D2 administrées quoti-

diennement (20 gouttes de Stérogyl® Roussel), au moment du repas, pendant les 6 mois du traitement.

La durée et la posologie des traitements ont été respectés par tous les malades.

C. EXAMENS CLINIQUES ET PARACLINIQUES DE SURVEILLANCE.

I. Surveillance clinique.

Les malades ont subi un examen clinique complet avant traitement puis au 1er, 3ème et 6ème mois du traitement et tous les trois mois pendant un an après arrêt de la thérapie.

Actuellement, tous les malades ont achevé leurs 6 mois de traitement. 28 ont été revus 3 mois après l'arrêt, 18 ont été revus 6 mois après traitement. 12 ont été contrôlés 9 mois après et 6 un an après la fin du traitement.

II. Examens paracliniques de surveillance.

a) Les examens biochimiques et hématologiques de routine, ainsi que les examens phosphocalciques sanguin et urinaire ont été effectués à chacune des visites avant, pendant et après traitement. Il en est de même pour le dosage de la parathormone. Le test à la SCT a été fait pour chaque malade avant et en fin de traitement.

b) Les examens radiographiques, la scintigraphie osseuse et la biopsie iliaque ont été faits chez tous les malades avant et à l'issue des 6 mois de traitement.

La répartition des 80 biopsies osseuses en territoires pagétiques et non pagétiques en fonction de la posologie est indiquée dans le tableau n° XIII.

	Territoire pagétique	Territoire non pagétique
400 mg/jour	1 malade (2 biopsies)	3 malades (6 biopsies)
800 mg/jour	10 malades (20 biopsies)	6 malades (12 biopsies)
1600 mg/jour	6 malades (12 biopsies)	4 malades (8 biopsies)
2400 mg/jour	7 malades (14 biopsies)	3 malades (6 biopsies)

Tableau XIII.

D. RESULTATS.

I. Les résultats cliniques (étudiés chez 39 des 40 malades).

a) Effets sur l'activité physique des malades.

En fin de traitement, 20 malades sur 39 manifestaient globalement une activité physique plus importante à l'issue du traitement, et cet effet bénéfique se prolongeait souvent 3 à 6 mois après l'arrêt de la thérapie. Aucun malade n'a présenté une baisse durable de son activité physique en cours de traitement.

b) Effets sur les possibilités de marche des malades.

Six malades marchaient avec l'assistance d'une ou deux cannes avant traitement. L'un est resté aussi handicapé en raison de la survenue en début de traitement, d'une détérioration du matériel d'ostéo-synthèse placé quelques mois auparavant pour une fracture du fémur sur os pagétique.

Mis à part ce cas particulier, les 5 autres malades ont été très nettement améliorés : tous marchaient beaucoup mieux en fin de traitement, l'un a pu abandonner chez lui ses deux cannes dès le 3ème mois de traitement, deux autres marchent sans appui depuis le 3ème mois du traitement et n'ont pas repris leurs cannes avec un recul qui est respectivement de 3 et 9 mois après la fin du traitement. L'un a vu son périmètre de marche passer de 100 mètres à 1 kilomètre en fin de traitement, un autre est passé de quelques centaines de mètre avant à 4 kilomètres six mois après la fin du traitement.

c) Effets sur l'état général.

L'état général avant traitement était jugé bon dans l'ensemble mais s'était nettement dégradé pendant les mois précédant la mise en route du traitement chez 12 malades.

La surveillance clinique habituelle (pouls, tension artérielle, poids, appréciation de l'état de santé) n'a décelé chez aucun malade une aggravation durable. L'appréciation par le malade et le médecin de l'évolution clinique globale de la maladie pagétique, en tenant compte des symptômes douloureux et non douloureux, donne les résultats suivants :

— En fin de traitement :

- . 11 malades se disent très améliorés,
- . 12 sont modérément améliorés,
- . 9 sont légèrement améliorés,
- . 7 malades se déclarent ni améliorés ni aggravés.

Ces 7 pagétiques sont des malades qui souffraient peu ou pas du tout avant traitement, et dont l'amélioration ne pouvait porter que sur l'impotence ou la raideur, en relation le plus souvent avec une coxopathie.

— Six mois après arrêt du traitement, 8 des 11 malades très améliorés en fin de traitement ont été revus : 7 restent encore très améliorés, un seul s'est aggravé.

— Neuf mois après l'arrêt, 10 malades ont été revus :

- . 4 sont encore très améliorés,
- . 3 sont modérément améliorés,
- . 2 sont légèrement améliorés,
- . 1 n'est pas amélioré.

Un an après l'arrêt du traitement, un malade reste très amélioré, un modérément, et 4 légèrement améliorés (6 malades suivis).

d) Effets sur la douleur.

Nous avons analysé les douleurs de 39 des 40 pagétiques selon les mêmes paramètres que précédemment :

mode d'apparition : douleur constante, spontanée intermittente ou mécanique,

— intensité : sévère, modérée ou légère,

— point de départ : osseux, articulaire ou neurologique.

1. Evaluation des douleurs avant traitement.

1.1. Nombre de foyers douloureux et localisation.

Avant traitement, 33 des 39 malades présentaient 69 foyers douloureux. Leur localisation était, par ordre de fréquence décroissant : la colonne vertébrale (20 fois dont 15 au niveau lombaire), le tibia (11 fois), le fémur (7 fois), les genoux (7 fois), la hanche (6 fois), le bassin (5 fois), le crâne (3 fois), l'humérus (3 fois), le radius (1 fois), le sternum (1 fois), l'épaule (1 fois), le calcanéum (1 fois). On compte par ailleurs 3 névralgies : 2 cruralgies et une sciatgie. La distribution des douleurs est donc assez analogue à celle de la première étude.

1.2. Point de départ et caractère de la douleur.

— 38 douleurs étaient d'origine osseuse, 28 d'origine articulaire, 3 d'origine nerveuse,

- La douleur était 16 fois sévère, 30 fois modérée, 23 fois légère, 20 douleurs étaient permanentes, 22 spontanées intermittentes, 27 mécaniques.

2. Evolution des douleurs sous traitement.

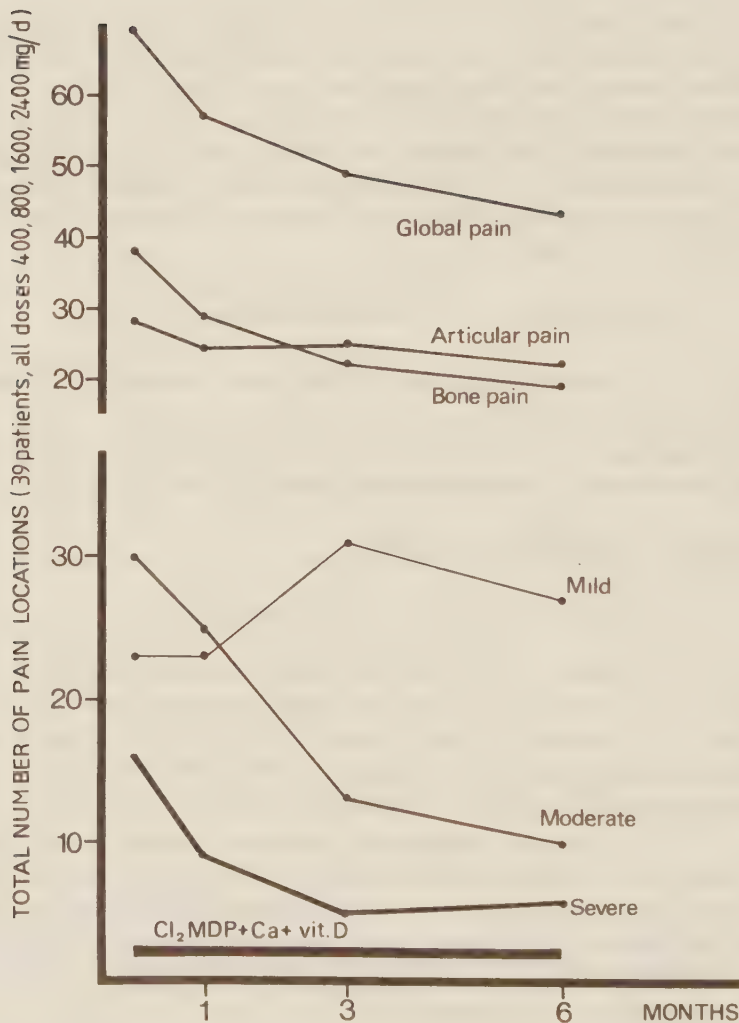
2.1. Evolution du nombre des foyers douloureux.

Le nombre de foyers passe de 69 avant traitement à 57 à la fin du 1er mois, 49 à 3 mois et 43 au bout de 6 mois de traitement, soit une réduction globale du nombre de foyers d'environ 40 %. Il faut noter que 3 nouveaux foyers sont apparus sous traitement : 1 localisation articulaire (coude), 2 localisations neurologiques (1 cruralgie et 1 sciatgie).

Le pourcentage de disparition du nombre de foyers en fonction de leur localisation est comparable pour la colonne vertébrale, le tibia et le bassin (de 35 % à 40 %). On retrouve la moins bonne réponse au traitement des foyers typiquement articulaires comme le genou (28 %) et la hanche (33 %), alors que les foyers les plus sensibles ont été l'humérus (67 %), le fémur (86 %) et le crâne (100 % de disparition).

La diminution du nombre de foyers douloureux est beaucoup plus rapide et plus importante pour les foyers osseux que pour les foyers articulaires (Figure 20) : en fin de traitement le nombre de foyers osseux est passé de 38 à 19, et de 28 à 22 pour les douleurs articulaires.

Au total, 29 foyers douloureux ont disparu en fin de traitement, 8 malades ont vu leurs douleurs disparaître complètement.



Variations du nombre de foyers douloureux chez 39 pagétiques traités par le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique sans distinction de la posologie.

Figure 20 (en haut) : Variations du nombre de foyers douloureux suivant leur origine (osseuse et articulaire).

Figure 21 (en bas) : Variations du nombre de localisations douloureuses suivant leur intensité (sévère, modérée et légère).

Ces données confirment *la disparition d'environ la moitié des foyers douloureux chez les pagétiques en fin de traitement* par le Cl_2MDP , les foyers osseux étant les plus sensibles à l'action du produit.

2.2. Evolution des douleurs en fonction de l'index algique.

L'index algique a été évalué pour chaque localisation comme précédemment, en tenant compte de l'intensité et du mode de survenue de la douleur.

La somme des index algiques osseux articulaires et nerveux des 39 malades passe de 215 avant traitement à 144 à un mois de traitement, 111 à trois mois et 101 en fin de traitement (47 % de la valeur initiale). La décroissance de l'index algique global, avec sa pente la plus forte dans les premiers mois du traitement, est donc strictement superposable à celle de l'étude précédente, confirmant l'effet antalgique rapide du produit (Figure 23).

On retrouve également la plus grande sensibilité des foyers osseux dont l'index est réduit de 66 % en fin de traitement, contre 29 % pour l'index algique articulaire moyen, et une réduction de 30 % pour l'index neurologique.

Si on analyse séparément l'intensité et le mode d'apparition des douleurs avant et sous traitement, on peut faire les mêmes constatations que dans l'étude précédente :

le nombre des douleurs sévères chute très rapidement passant de 16 à 9 à un mois de traitement, puis 5 à trois mois et 6 à six mois. La chute est comparable pour le nombre de foyers d'intensité modérée, alors que le nombre de douleurs légères augmente discrètement. Au total, les douleurs avant traitement étaient 16 fois sévères, 30 fois modérées, 23 fois légères, et en fin de traitement 6 fois sévères, 10 fois modérées, 27 fois légères (Figure 21). — de même, le nombre de douleurs permanentes passe de 20 à 8 en fin de traitement.

Ces données *confirment l'effet antalgique rapide du Cl_2MDP , d'autant plus net que les douleurs sont intenses et d'origine osseuse.*

2.3. Influence de la posologie sur l'évolution des douleurs.

2.3.1. Influence de la posologie sur le nombre de foyers douloureux.

L'évolution du nombre de foyers avant, à un mois, trois mois et six mois de traitement montre une décroissance comparable chez les mala-

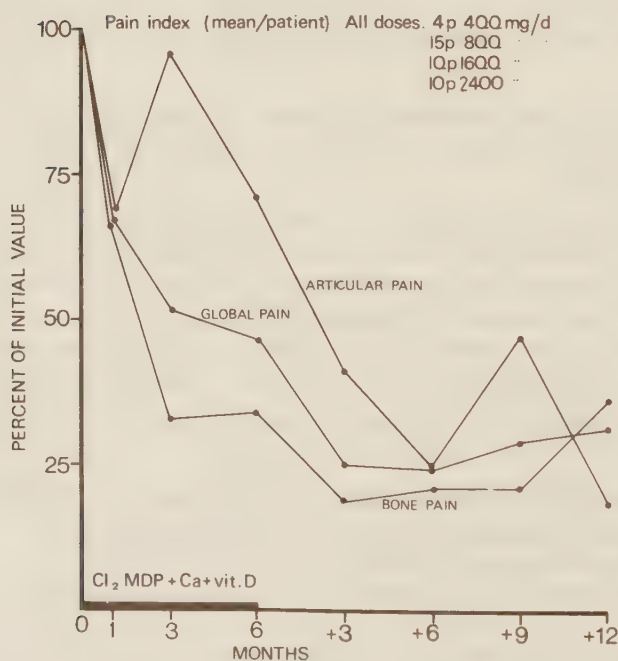
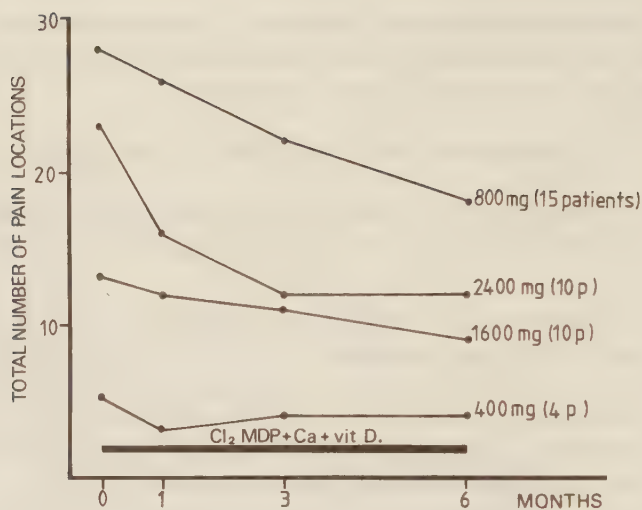


Figure 22 : Variations du nombre total de foyers douloureux sous $\text{Cl}_2\text{MDP} + \text{Ca} + \text{vit. D}$ en fonction de la posologie chez 39 pagétiques.

Figure 23 : Evolution sous et après traitement de l'index algique moyen par malade et des index algiques osseux et articulaire chez 39 pagétiques traités par le Cl_2MDP associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D.

des recevant 800 et 1600 mg/jour de Cl_2MDP (réduction finale de 31 % et 36 %). L'effet est plus marqué et plus rapide à forte posologie (2400 mg/jour) avec une diminution de 48 % à six mois, alors que la réponse sous 400 mg est médiocre (Figure 22).

2.3.2. Influence de la posologie sur l'évolution de l'index algique pendant la durée du traitement. (Figure 23).

– L'index algique global (osseux, articulaire et neurologique) passe de 18 initialement à 13 à un mois, et à 22 à trois mois et à six mois chez les 4 malades traités à 400 mg/jour.

– Dans les mêmes conditions, l'index algique global des 15 malades traités par 800 mg/jour passe de 87 avant à 65, 31 puis 34 en fin de traitement soit une réduction de 61 % (réduction de 67 % de l'index osseux et de 43 % pour l'index articulaire).

– L'index algique global des 10 malades à 1600 mg/jour de Cl_2MDP passe de 48 à 26, 17 et 19 en fin de traitement. La réduction finale est de 60 % globalement, 70 % pour les douleurs osseuses, 57 % pour les douleurs articulaires.

– L'index algique sous 2400 mg/jour de Cl_2MDP (10 malades) passe de 62 à 40, 41 et 26 au sixième mois, soit une réduction de 58 % en fin de traitement (18 % pour les douleurs articulaires et 91 % pour les douleurs osseuses).

Dans cette étude, l'effet antalgique semble beaucoup moins net sous 400 mg/jour. Si l'on exclue les malades traités par cette posologie, les résultats sont sensiblement meilleurs : la réduction de l'index algique est de 43 % dès la fin du premier mois de traitement, de 55 % à trois mois et 60 % à six mois. Dans le même temps, le nombre de douleurs permanentes et sévères ou modérées passe de 15 à 4. En fin de traitement, il ne persiste que deux foyers sévères et permanents.

En somme, cette étude montre un effet moins favorable d'une posologie de 400 mg/jour de Cl_2MDP sur les douleurs pagétiques mais le nombre de malades est restreint dans ce groupe. Par contre, l'effet est très bénéfique sur le nombre et l'intensité des douleurs avec les posologies de 800 mg/j., 1600 mg/jour et 2400 mg/jour, qui donnent des résultats très comparables.

3. Evaluation des douleurs après arrêt du traitement.

Après la fin du traitement, 27 malades ont été contrôlés cliniquement pendant trois mois, 18 pendant six mois, 12 pendant neuf mois et 6 pendant un an.

3.1. Evolution du nombre de foyers. (Figure 24).

Chez les malades contrôlés, aucun nouveau foyer douloureux n'est apparu après l'arrêt du traitement.

Si l'on considère le nombre de localisations douloureuses par malade, celui-ci passe de 1,8 avant traitement à 1,5 à un mois de traitement, à 1,3 à trois mois et à 1,1 à six mois. Après arrêt du traitement, il continue à descendre très nettement passant à 0,9 à + 3 mois, 0,7 à + 6 mois, 0,5 à + 9 mois, puis remonte au bout d'un an (un foyer/malade) où il reste nettement inférieur au nombre initial.

La réduction du nombre de foyers par malade qui était de 40 % en fin de traitement est donc maximale à + 9 mois (72 %) et reste importante à + 12 mois (45 %).

Ainsi, neuf mois après l'arrêt du traitement, 8 des 12 malades ne souffrent plus.

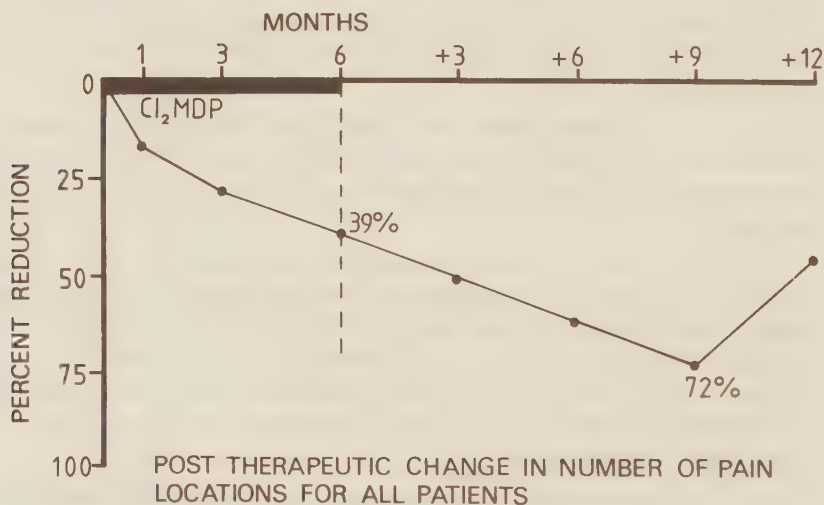


Figure 24 : Variation du nombre moyen de localisations douloureuses par malade sous et après traitement par le Cl_2MDP associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D chez 39 pagétiques.

3.2. Evolution de l'index algique après traitement. (Figure 25).

Comme dans la première expérimentation, nous avons évalué les douleurs dans la période post-thérapeutique en utilisant l'index algique moyen par malade.

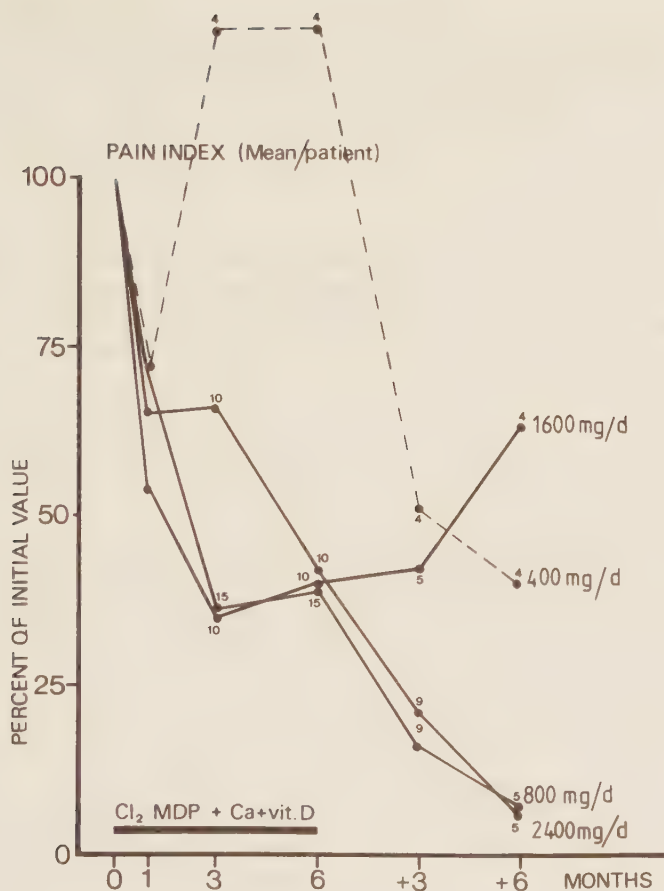


Figure 25 : Evolution de l'index algique moyen par malade sous et après traitement par le Cl₂MDP + Ca + Vit. D en fonction de la posologie de Cl₂MDP (400 mg/jour à 2400 mg/jour) chez 39 pagétiques.

L'index algique moyen global (douleurs osseuses, articulaires et nerveuses confondues) passe de 5,5 avant traitement à 3,7 à un mois, 2,9 à trois mois, 2,6 à six mois, puis il continue à décroître de façon importante : 1,4 à + 3 mois, 1,3 à + 6 mois, puis remonte légèrement 1,6 à + 9 mois, 1,7 à + 12 mois. Autrement dit, la réduction de l'index algique qui était de 53 % à la fin du traitement est de 75 % à + 3 mois, 76 % à + 6 mois et est encore de 69 % un an après arrêt du Cl₂MDP.

Si l'on ne considère que l'index algique moyen osseux, l'amélioration est encore plus spectaculaire : l'index est réduit de 66 % en fin de traitement, 81 % à + 3 mois, 78 % à + 6 mois et + 9 mois, 64 % à + 1 an.

Dans le même temps la réduction de l'index articulaire passe de 29 % en fin de traitement à 59 % (+ 3 mois), 76 % (+ 6 mois), 53 % (+ 9 mois) (Figure 10).

Ainsi, une notion nouvelle se dégage de cette deuxième étude : *l'effet antalgique du Cl₂MDP s'accroît en période post-thérapeutique, atteignant son maximum six mois après l'arrêt, alors qu'un an après le bénéfice est encore supérieur à celui obtenu en fin de traitement. Cet effet s'observe aussi bien sur le nombre que sur l'intensité des douleurs, quelles soient osseuses ou articulaires.*

3.3. Influence de la posologie sur l'évolution post-thérapeutique des douleurs. (Figure 23).

Nous avons analysé l'évolution de l'index algique moyen par malade pour chacun des quatre groupes de malades jusqu'au sixième mois après l'arrêt du traitement, car ensuite le nombre décroissant de malades ne permet pas une analyse correcte.

- L'index algique moyen des malades traités à 400 mg/jour qui était légèrement augmenté en fin de traitement (+ 22 %), diminue notablement par la suite : réduction de 49 % à + 3 mois, 60 % à + 6 mois.

- Dans le groupe traité par 800 mg/jour de Cl₂MDP, la réduction de l'index algique passe de 61 % en fin de traitement à 84 % (+ 3 mois) et 93 % (+ 6 mois).

- Sous 1600 mg/jour, la réduction de l'index passe de 60 % (arrêt du traitement) à 58 % (+ 3 mois), puis 37 % (+ 9 mois).

- Sous 2400 mg/jour de Cl₂MDP, la réduction de l'index algique qui était de 58 % en fin de traitement, passe à 79 % à + 3 mois et 93 % à + 6 mois.

Comme c'était le cas pendant le traitement, la réduction des douleurs est moins nette avec 400 mg/jour de Cl₂MDP.

Si l'on étudie l'index algique de tous les malades sauf ceux traités à 400 mg/jour, la chute de l'index algique est de 60 % en fin de traitement, 76 % à + 3 mois, 80 % à + 6 mois, et + 9 mois et est encore de 77 % un an après l'arrêt du traitement.

En conclusion, l'effet antalgique du Cl₂MDP est très rapide, dès le premier mois de traitement, et se renforce progressivement pendant et au-de-

là de l'arrêt du traitement. *Un an après la fin du traitement, la réduction des douleurs est encore de 70 %.* Cet effet antalgique est comparable à 800, 1600 et 2400 mg/jour. En revanche, une posologie de 400 mg/jour de Cl₂MDP est peut être moins efficace sur les douleurs, mais on ne peut pas conclure sur un aussi petit groupe.

e) Les signes non douloureux.

Outre l'augmentation du périmètre de marche, certaines améliorations méritent d'être notées :

Un malade présentait des vertiges et une tétraparésie en rapport avec une atteinte diffuse de la base du crâne, ces deux symptômes se sont progressivement améliorés tout au long du traitement et au sixième mois les vertiges et la tétraparésie avaient disparu avec normalisation de l'examen neurologique.

Un autre malade présentait une atteinte douloureuse de la cinquième paire crânienne droite en rapport avec une atteinte pagétique diffuse du crâne et du massif facial. En fin de traitement, les symptômes ont régressé avec amélioration de l'hypoesthésie dans le territoire du V.

– Chez les cinq malades présentant une hypertrophie crânienne, le périmètre crânien ne s'est pas accru pendant le traitement et au cours de l'année suivante.

– Parmi les seize malades ayant une déformation d'un ou plusieurs os des membres inférieurs ou de l'humérus, aucun ne s'est aggravé. Chez deux d'entre eux on a pu noter une régression de la chaleur cutanée en regard du tibia atteint, non mesurée par thermographie.

– Onze malades présentaient une surdité partielle ou complète, uni ou bilatérale associée avec une atteinte pagétique du crâne. L'acuité auditive n'a jamais été améliorée par le traitement.

f) Tolérance du médicament et effets secondaires.

La tolérance du Cl₂MDP a été excellente puisque sur 39 malades, on note 2 fois seulement l'apparition de troubles digestifs mineurs et transitoires :

– un malade a souffert de gastralgies d'intensité légère pendant dix jours au cours du premier mois de traitement.

– un autre malade a présenté une diarrhée modérée pendant le sixième mois de traitement. Il s'agissait d'un malade porteur d'un ulcère gastrique.

Dans les deux cas, les troubles ont cédé spontanément et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

II. Résultats radiographiques et scintigraphiques.

a) Résultats radiographiques.

Sur l'ensemble des 39 malades, les radiographies ont permis de déceler une atteinte pagétique sur 192 pièces osseuses. Un grand nombre de ces atteintes étaient muettes cliniquement puisqu'il existait 69 foyers douloureux avant traitement.

En fin de traitement, les anomalies radiographiques persistent inchangées dans la plupart des cas. Toutefois, une amélioration des lésions osseuses a pu être notée chez deux malades :

- chez l'un deux, on constate une densification de l'ostéoporose circonscrite de la partie antérieure du crâne et une homogénéisation de la trame osseuse au niveau de la deuxième vertèbre lombaire,
- chez un autre, on note en fin de traitement une densification et une homogénéisation de l'atteinte pagétique d'un humérus.

b) Résultats scintigraphiques.

1. Méthode d'étude.

L'examen scintigraphique du squelette complet a permis de confirmer l'atteinte de toutes les localisations radiographiques et a permis de déceler 14 foyers hyperfixants sur des pièces osseuses ne présentant pas encore d'atteinte radiographique.

L'hyperfixation des os pagétiques a été quantifiée en déterminant le rapport de fixation de chaque localisation pagétique par rapport au même os sain du côté opposé, les pièces osseuses médianes atteintes étant comparées à la fixation sur une vertèbre saine de référence. Chaque malade ayant eu une scintigraphie osseuse avant et après traitement, on a pu ainsi comparer les indices de fixation sur 82 localisations pagétiques avant et après six mois de traitement, chez 36 malades.

Toutes ces mesures ont été faites 5 heures après injection de 15 mCi d'EHDP marqué au Tc99 m, afin d'éliminer les nombreux artéfacts, comme la circulation sanguine dans les tissus mous, intervenant dans les mesures de fixation précoces. La fixation obtenue à 5 heures reflète plus fidèlement l'activité ostéoblastique et l'accrétion calcique par unité de surface osseuse.

2. Résultats.

L'hyperfixation est d'intensité très variable suivant les malades et leur localisation. Toutefois, la valeur moyenne de fixation par localisation pagétique diminue de 8,8 (extrêmes : 1,3 - 47) avant traitement à 3,3 (extrêmes : 1 - 15,3) après traitement.

Cette réduction est très hautement significative ($p < 0,001$; $t = 6,6718$; $n = 82$).

Si l'on analyse de plus près ces résultats, on note que l'hyperfixation diminue sur 76 foyers, persiste identique sur un et augmente en fin de traitement sur 5 foyers chez 3 malades : l'un présentait d'autres foyers pagétiques dont l'hyperfixation a été réduite en fin de traitement, avec un indice global ayant diminué sous Cl₂MDP.

Si l'on considère les hyperfixations majeures, supérieures à 10, leur nombre passe de 19 avant à 3 après traitement. Parmi ces trois foyers persistants, 2 étaient réduits de plus de 50 % par rapport à la valeur initiale. Par ailleurs, 3 foyers hyperfixants (3,75 - 3,11 - 2,90) se sont normalisés sous Cl₂MDP.

Il est intéressant de noter que la *réduction moyenne de l'hyperfixation, - 63 %*, est assez proche de la *réduction des phosphatases alcalines* en fin de traitement. Il serait souhaitable de réaliser des scintigraphies six mois après arrêt du Cl₂MDP pour voir si l'hyperfixation continue à diminuer, comme c'est le cas pour les phosphatases alcalines sériques.

3. Influence de la posologie du Cl₂MDP (Tableau XIV).

	Avant traitement	Après 180 jours de Cl ₂ MDP
400 mg n = 5	15,24 ± 18,30	5,58 ± 5,89
800 mg n = 35	9,06 ± 7,76	3,88 ± 2,71
1600 mg n = 25	5,82 ± 5,91	2,28 ± 1,49
2400 mg n = 14	9,58 ± 7,45	3,28 ± 1,75

Tableau XIV : Effets du Cl₂MDP aux quatre posologies sur l'indice moyen de fixation scintigraphique en territoire pagétique.
n : nombre de foyers hyperfixants où un rapport de fixation a pu être déterminé.

Le tableau XIV résume la moyenne des indices de fixation dans les quatre groupes avant et après traitement.

Une comparaison statistique des résultats n'est pas possible car avant traitement les groupes ont des variances significativement différentes.

Toutefois, dans les groupes II, III, et IV où le nombre de foyers mesurés est important, il ne semble pas exister de différence notable dans la réduction des indices de fixation scintigraphique.

III. Résultats biologiques.

a) Les examens sanguins de routine.

1. Numération globulaire et formule sanguine.

Un examen hématologique comprenant un dosage de l'hémoglobine et de l'hématocrite, une numération des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes, et une formule leucocytaire a été pratiquée chez tous les malades à chaque visite, pendant et après traitement.

Ces paramètres n'ont pas été modifié par le Cl₂MDP, les fluctuations se faisant toujours dans les limites de la normale.

2. Urée sanguine et glycémie.

Trois malades présentaient une insuffisance rénale modérée avant traitement, avec une urée sanguine à 0,60 g/l, 0,63 g/l et 0,74 g/l. Ils ont été traités respectivement par 400 mg/j., 800 mg/j. et 1600 mg/j. de Cl₂MDP. L'urée persiste inchangée chez ces trois pagétiques pendant les six mois de traitement. Les 37 autres pagétiques ont gardé une azotémie normale tout au long du traitement.

Quatre pagétiques avaient un diabète gras, non insulino-dépendant. La glycémie ne s'est modifiée chez aucun d'entre eux sous Cl₂MDP. Chez les 36 autres malades, la glycémie est restée normale à tous les contrôles faits pendant et après traitement.

3. Uricémie.

Quatre pagétiques présentaient avant traitement une uricémie supérieure à 70 mg/litre. Cette uricémie était toujours asymptomatique et s'accompagnait une fois d'une discrète altération des fonctions rénales (urée = 0,62 g/l). Deux malades ont été traités par 800 mg/jour de Cl₂MDP, l'un par

1600 mg, le dernier par 2400 mg/jour. En *fin de traitement*, l'uricémie est *normalisée chez ces quatre malades*, la valeur moyenne passant de 76 ± 4 mg/l avant à 58 ± 8 mg/litre après six mois de Cl₂MDP.

Chez les 36 autres pagétiques, l'uricémie était normale avant traitement. Elle reste normale tout au long du traitement chez 35 malades et augmente chez un seul, l'uricémie passant de 63 mg/litre avant à 72 mg/litre au sixième mois. En fait, cette augmentation est concomitante d'un traitement diurétique institué en raison d'une hypertension artérielle.

4. *Transaminases (SGOT et SGPT) Ornithyl carbamyl transférase (OCT). Gamma glutanyl transpeptidase (γ GT). Cholestérol.*

La valeur moyenne de ces cinq paramètres biologiques reste normale et ne varie pas significativement sous et après traitement par le Cl₂MDP aux quatre posologies.

Si l'on considère les valeurs individuelles, on constate chez 4 malades une élévation isolée, modérée et transitoire (notée une seule fois) des transaminases. De même 2 malades ont présenté une élévation transitoire inexplicable de la γ GT.

b) Les examens phosphocalciques sanguins.

1. *Le calcium plasmatique total. (Tableau XV).*

Cl ₂ MDP	Jo	1 mois	3 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois
400 mg/j.	$95,3^+ \pm 1,7$	$95,1 \pm 1,9$	$95,3 \pm 2,3$	$95 \pm 1,8$	$94,9 \pm 3,1$	$95,2 \pm 1,2$
800 mg/j.	$97,2 \pm 5,1$	$97,2 \pm 2,3$	$97,2 \pm 2,7$	$96,9 \pm 3,1$	$97,1 \pm 4,1$	$97,2 \pm 3,7$
1600 mg/j.	$94,2 \pm 2,7$	$94,1 \pm 3,2$	$94,1 \pm 3,7$	$94,1 \pm 2,6$	$94,1 \pm 4,8$	$94 \pm 3,6$
2400 mg/j.	$93,1 \pm 3,1$	$92,8 \pm 2,1$	$92,9 \pm 3,6$	$92,9 \pm 4,1$	$92,9 \pm 3,1$	$92,7 \pm 2,3$

+ : mg/l

Tableau XV : Evolution de la calcémie sous Cl₂MDP + Ca + vit. D₂ suivant la posologie de Cl₂MDP

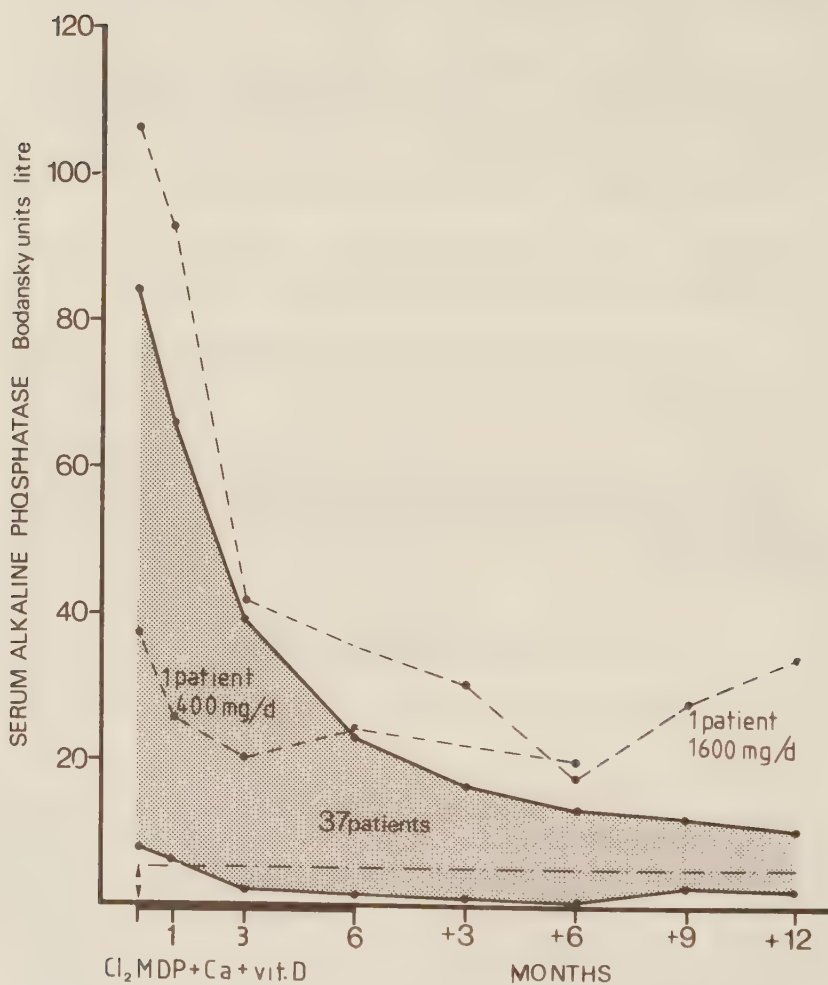


Figure 26 : Variations des phosphatases alcalines sériques chez 39 pagétiques traités pendant 6 mois par le Cl_2MDP (sans distinction de la posologie) associé à une supplémentation en calcium (1 g/jour) et en vitamine D (8000 u/jour). L'aire grise comprend toutes les valeurs mesurées pendant et après traitement chez 37 malades.

La calcémie est normale chez les pagétiques avant traitement et ne subit aucune modification importante pendant le traitement et dans la période post-thérapeutique.

La comparaison des moyennes entre J₀ et J₁ mois, entre J₀ et J₃ mois et entre J₀ et J₆ mois montre qu'il n'existe pas de différence significative dans chacun des quatre groupes (Test T de Wilcoxon).

2. Le phosphore sanguin. (Tableau XVI).

Cl ₂ MDP	J ₀	1 mois	3 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois
400 mg/j.	37 ± 3,7	36,6 ± 3,2	36,9 ± 4,1	36,6 ± 2,7	36,6 ± 1,9	36,8 ± 2,9
800 mg/j.	33 ± 3,3	32,9 ± 2,7	32,8 ± 1,9	32,9 ± 3,1	32,9 ± 4,3	32,8 ± 2,4
1600 mg/j.	33,8 ± 4,2	35,6 ± 3,7	33,7 ± 4	33,7 ± 1,7	33,5 ± 2,5	33,4 ± 4,3
2400 mg/j	35,4 ± 3,3	35,1 ± 2,8	35,2 ± 4,2	35,3 ± 2,8	35,1 ± 1,9	35,1 ± 3,2

Tableau XVI : Evolution de la phosphorémie sous Cl₂MDP+ Ca+ vit. D₂ suivant la posologie de Cl₂MDP.

La phosphorémie des pagétiques est normale avant traitement et ne subit aucune modification significative pendant ou après traitement, quelle que soit la posologie de Cl₂MDP (Test T de Wilcoxon pour chaque groupe entre J₀ et J₁ mois, J₀ et J₃ mois, J₀ et J₆ mois).

3. La phosphatase alcaline sérique. (Tableau XVII. Figures 26, 27, 28).

3.1. Avant le traitement.

La valeur moyenne des phosphatases alcalines (U.B./l) est de :

27,9 ± 13,9 (n = 4) dans le groupe I (400 mg/jour),

30,4 ± 23,0 (n = 15) dans le groupe II (800 mg/jour),

45,7 ± 27,7 (n = 10) dans le groupe III (1600 mg/jour),

34,9 ± 28,9 (n = 10) dans le groupe IV (2400 mg/jour).

L'analyse de variances montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les valeurs des quatres groupes. ($F^3_{35} = 0,8696$ - N.S.).

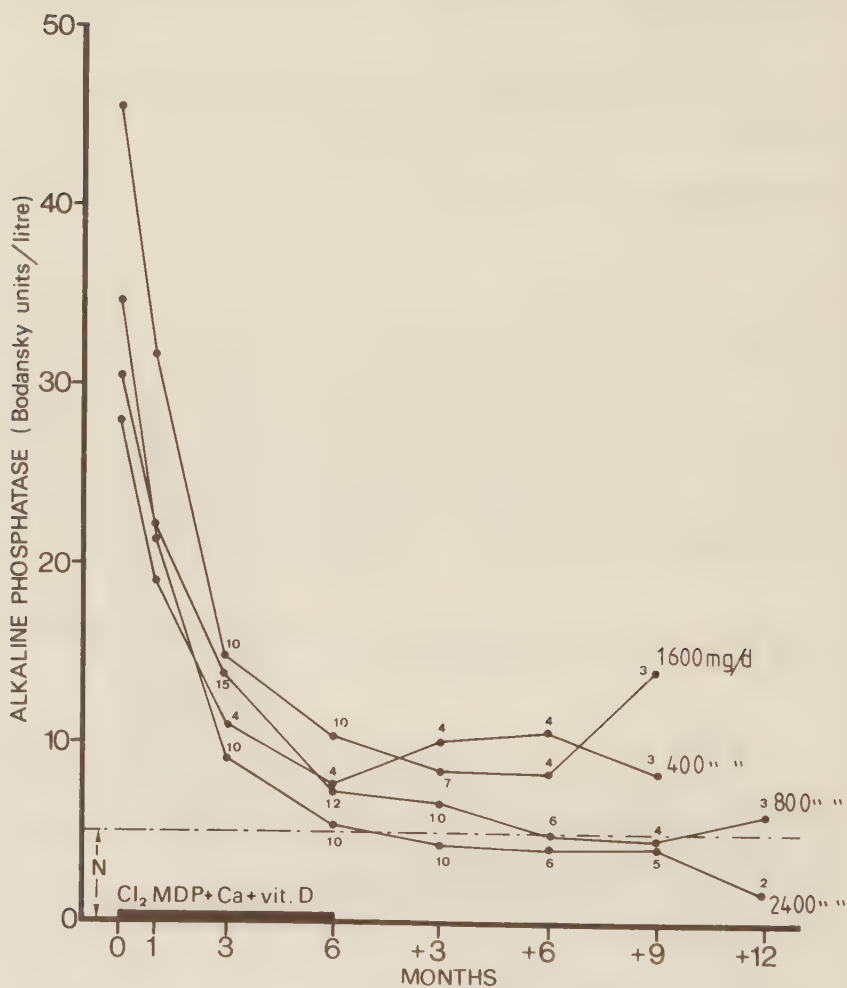


Figure 27 :

Variations des phosphatases alcalines sériques chez 39 pagétiques traités par le Cl₂MDP avec supplémentation vitamino calcique en fonction de la posologie (4 malades traités par 400 mg/jour, 15 par 800 mg/jour, 10 par 1600 mg/jour et 10 par 2400 mg/jour).

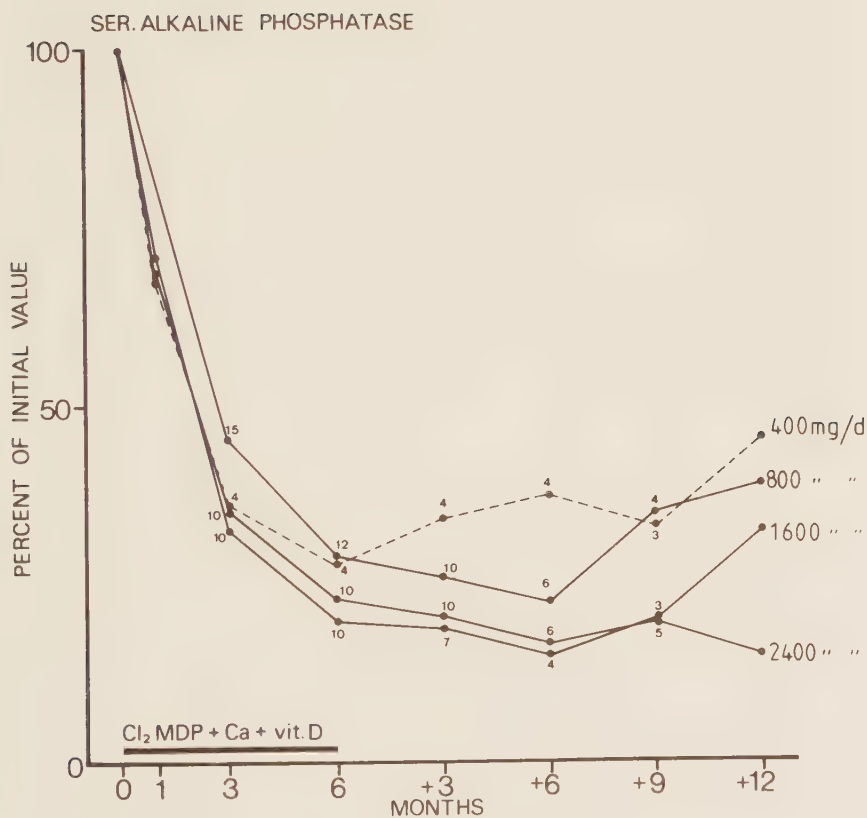


Figure 28 : Variations des phosphatases alcalines sériques exprimées par la moyenne des pourcentages de réduction pour tous les pagétiques en fonction de la posologie de Cl₂MDP.

Cl ₂ MDP (400 mg/j)		Jo	1 mois	3 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois	+ 9 mois	+ 12 mois
P.A. U.B./l		27,9 ± 13,9 ⁺	18,9 ± 9,3	10,9 ± 7,3	7,7 ± 3,9	10,1 ± 8,5	10,5 ± 7,4	8,3 ± 4,9	10,8
Moyenne des réductions			- 32,4 % ± 2,8	- 63,6 % ± 15,4	- 72,2 % ± 9,5	- 65,6 % ± 19	- 62,6 % ± 16	- 67 % ± 7	- 54,6
n		4	4	4	4	4	4	3	1
T.W.			NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Cl ₂ MDP (800 mg/j)									
P.A. U.B./l		30,4 ± 23	22,1 ± 16,4	13,7 ± 11	7,3 ± 5,9	6,6 ± 5,4	4,9 ± 4,3	4,6 ± 2,8	6 ± 4,2
Moyenne des réductions			- 22,5 % ± 15,3	- 54,7 % ± 14,8	- 71,7 % ± 10	- 74,2 % ± 16,3	- 77,6 % ± 14	- 64,9 % ± 25	- 60,9 % ± 39,9
n		15	15	15	12	10	6	4	3
T.W.			p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05	NS	NS
Cl ₂ MDP (1600 mg/j)									
P.A. U.B./l		45,7 ± 27,7	31,7 ± 24,7	14,8 ± 12,6	10,3 ± 10,9	8,4 ± 9,9	8,3 ± 6,8	14,1 ± 12,1	34,3
Moyenne des réductions			- 27,6 % ± 21,6	- 67,7 % ± 13,8	- 79,8 % ± 11,4	- 81,3 % ± 9,3	- 85,2 % ± 5	- 80,2 % ± 8,6	- 67,6
n		10	10	10	10	7	4	3	1
T.W.			p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05	NS	NS	NS

Cl ₂ MDP (2400 mg/j)	P.A. U.B./l	34,9 ± 28,9	21,4 ± 15,4	9,1 ± 4,7	5,4 ± 3,8	4,3 ± 2,6	4,1 ± 1,7	4,2 ± 2,0	2,7 ± 0,1
	Moyenne des réductions		- 31,1 % ± ± 17,1	- 64,7 % ± ± 15,9	- 76,7 % ± ± 16,2	- 79,7 % ± ± 13,5	- 83,4 % ± ± 12	- 80,4 % ± ± 14,6	- 84,9 % ± ± 17,3
	n	10	10	10	10	10	6	5	2
	T.W.		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05	NS	NS
Toutes posologies							p < 0,01 (n = 20)	p < 0,01 (n = 15)	p < 0,05 (n = 7)

P.A. : phosphatase alcaline sérique en unités Bodansky/litre

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

+ : écart type

Tableau XVII :

Evolution des phosphatases alcalines sériques (P.A.) pendant et après traitement (Cl₂MDP + Ca + Vit. D₂) en fonction de la posologie du Cl₂MDP.

Nous pourrions donc comparer statistiquement la réduction des phosphatases alcalines en fonction de la posologie.

3.2. *Pendant le traitement.*

3.2.1. *Le taux sérique* de la phosphatase alcaline chute rapidement avec une réduction moyenne à la fin du 1er mois de - 22,5 % à - 32,4 % suivant les posologies.

Cette chute est déjà significative ($p < 0,01$ - Test T de Wilcoxon) pour les trois posologies supérieures. La chute est aussi importante dans le groupe à 400 mg/jour de Cl₂MDP (- 32,4 %) mais le petit nombre de malades ($n = 4$) ne permet pas une analyse statistique des résultats obtenus.

3.2.2. *La réduction* se poursuit pendant toute la durée du traitement. La réduction moyenne des phosphatases alcalines suivant la posologie est environ des 2/3 au troisième mois, et des 3/4 en fin de traitement.

A l'issue des 6 mois de traitement la valeur moyenne des phosphatases alcalines (U.B./l) est de :

7,7 $\pm$ 3,9 ($n = 4$) dans le groupe I

7,3 $\pm$ 5,9 ($n = 12$) dans le groupe II

10,3 $\pm$ 10,3 ($n = 10$) dans le groupe III

5,4 $\pm$ 3,8 ($n = 10$) dans le groupe IV.

Ainsi, en fin de traitement, la phosphatase alcaline sérique est **normalisée chez 16 malades sur 36**. (1 dans le groupe I, 6 dans le groupe II, 4 dans le groupe III et 5 dans le groupe IV).

Une analyse de variance montre que la réduction n'est pas significativement différente dans les quatre groupes ($F^3_{32} = 1,1922$ - N.S.).

3.3. *Après arrêt du traitement.*

3.3.1. *Après les six mois de traitement* par le Cl₂MDP, la phosphatase alcaline continue à décroître, sauf dans le groupe (restreint) traité par 400 mg/jour, jusqu'à la fin du sixième mois après arrêt du Cl₂MDP. Puis les taux sériques remontent légèrement dans les six mois qui suivent.

Ainsi, à + 6 mois, 11 malades sur 20 ont normalisé leur phosphatase alcaline. Sur les 9 restant, 3 seulement ont un taux supérieur à 2 fois la valeur normale. Ces trois malades ont eux-mêmes été notablement améliorés puisque la valeur moyenne de leur phosphatase alcaline passe de 69 avant traitement à 17, six mois après l'arrêt, soit une réduction de 75 %.

Neuf mois après arrêt du Cl_2MDP , 9 malades sur 15 ont un taux normal, dont 8/12 si l'on exclut les malades du groupe I, la réduction moyenne par groupe variant de - 65 % à - 80 %.

Sept malades ont été contrôlés un an après l'arrêt du Cl_2MDP : 3 malades (2 traités à 2400 mg, 1 à 800 mg) ont un taux sérique de phosphatase alcaline normal, un (traité à 800 mg) a un taux subnormal (5,7 U.B.), deux (1 à 400 mg, un à 800 mg) ont un taux double de la normale (10,8 U.B. et 10,4 U.B.), et un malade traité à 1600 mg à 34,3 U.B. contre 106 U.B. avant traitement. Il est intéressant de noter que ce dernier malade est le seul qui ait gardé un index algique osseux supérieur à 3 dans la période post-thérapeutique.

3.3.2. Analyse statistique.

Du fait du nombre restreint de malades dans chaque groupe suivis après l'arrêt du traitement, nous n'avons pu comparer que les réductions obtenues en fin de traitement et trois mois après l'arrêt dans les groupes II, III et IV (Test T de Wilcoxon) : la réduction n'est significativement plus importante à + 3 mois que dans le groupe traité à 2400 mg ($p < 0,05$).

Par ailleurs, une analyse de variance montre que les résultats obtenus ne sont pas significativement différents avec les quatre posologies, pendant toute la période post-thérapeutique :

- à + 3 mois : $F^3_{27} = 1,2739$ N.S.

- à + 6 mois : $F^3_{16} = 2,8092$ N.S.

Nous avons donc groupé tous les résultats à chaque visite :

- un test T de Student pour séries appariées montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les réductions obtenues à l'arrêt du traitement (J6 mois) et trois mois après (J+3 mois) ($t = 0,9455$, $n = 31$). De même, il n'existe pas de différence significative en J6 mois et J +6 mois ($t = 0,6414$, $n = 20$), même si l'on exclue les malades traités à 400 mg/jour ($t = 1,3470$, $n = 16$).

Par contre, la réduction obtenue six mois après arrêt du Cl_2MDP est hautement significative par rapport aux valeurs initiales ($p < 0,001$, $t = 5,1163$).

De même, la réduction persistante un an après l'arrêt est significative par rapport aux valeurs initiales ($p < 0,05$, Test T de Wilcoxon).

Ainsi, le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitaminocalcique entraîne chez tous pagétiques traités une chute rapide des phosphatases alcalines, qui se poursuit pendant les six mois de traitement et atteint son maximum six mois après l'arrêt du Cl_2MDP (- 80 % environ de la valeur

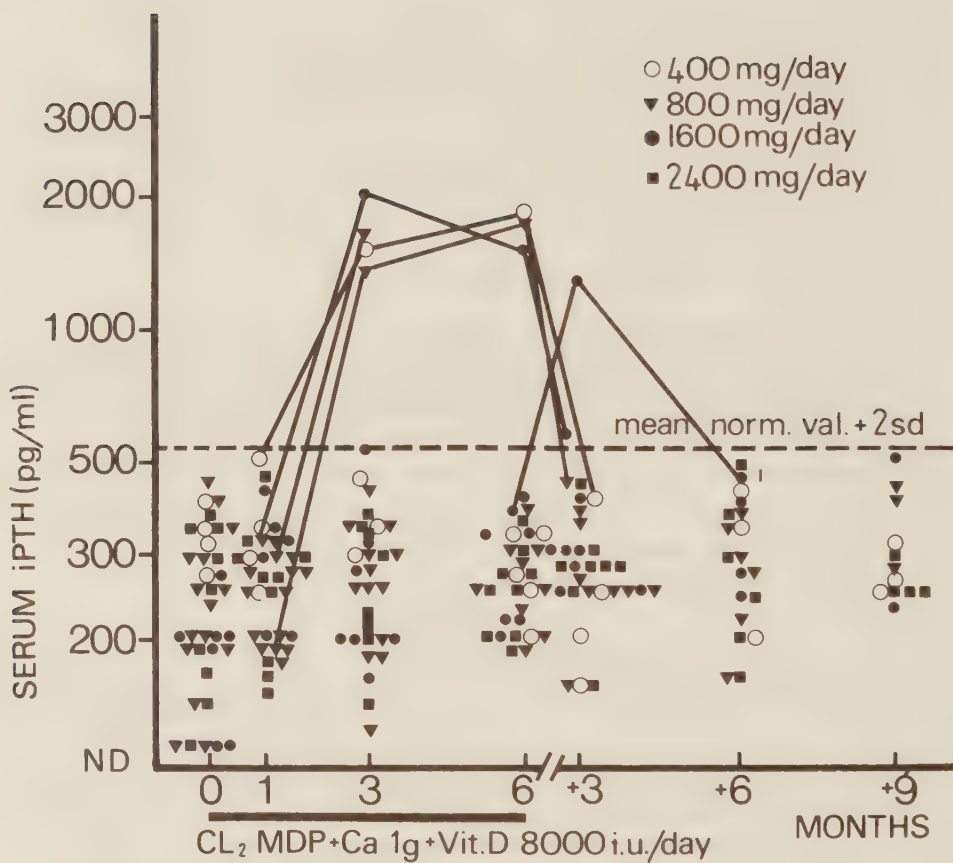


Figure 29 :

Variations individuelles de la parathormone sérique (i PTH) sous et après CL_2MDP donné avec une supplémentation en calcium et en vitamine D chez 35 pagétiques dont le taux initial de la i PTH est normal.

initiale). Un an après l'arrêt, un malade sur 2 a des phosphatases alcalines normales, tous ont des taux nettement inférieurs aux valeurs initiales. Les résultats obtenus ne sont pas significativement différents pour les quatre posologies utilisées. Toutefois, chez les quatre malades traités par 400 mg/jour la réduction des phosphatases alcalines semble moins importante dans la période post-thérapeutique. Inversement, la réduction semble particulièrement précoce et prolongée aux posologies les plus fortes (1600 et 2400 mg/jour).

4. La parathormone.

4.1. Avant traitement.

La valeur moyenne du taux plasmatique de la parathormone chez les pagétiques avant traitement est de 473 ± 732 pg/ml ($n = 39$). Comme la parathormonémie augmente physiologiquement avec l'âge (WISKE P.S. et coll, 1979), nous avons pris comme valeur de référence la valeur moyenne établie par M.C. CHAPUY chez 77 témoins âgés de 40 à 90 ans : 452 ± 181 pg/ml. La valeur moyenne des pagétiques n'est pas significativement différente de celle des témoins ($t = 0,1765$), mais 5 pagétiques ont une valeur nettement supérieure à la normale + 2 DS : respectivement 900, 1400, 2100, 2450 et 3700 pg/ml.

4.2. Effet du Cl_2MDP sur la parathormone. (Figures 29 et 30).

4.2.1. La valeur moyenne de la parathormone (PTH) en cours de traitement est :

471 ± 616 à un mois ($n = 40$),
 551 ± 560 à trois mois ($n = 40$),
 446 ± 442 en fin de traitement ($n = 38$).

Ces moyennes ne sont pas significativement différentes de la moyenne avant traitement.

La parathormone moyenne reste normale après le traitement :

331 ± 219 à plus trois mois ($n = 28$),
 297 ± 92 à plus six mois ($n = 20$),
 312 ± 90 à plus neuf mois ($n = 12$),
 306 ± 90 à plus douze mois ($n = 5$).

4.2.2. Si l'on analyse les valeurs individuellement, on note que parmi les 35 malades ayant une parathormone normale avant traitement, 4 seulement présentent une élévation au-dessus des valeurs normales. Dans les

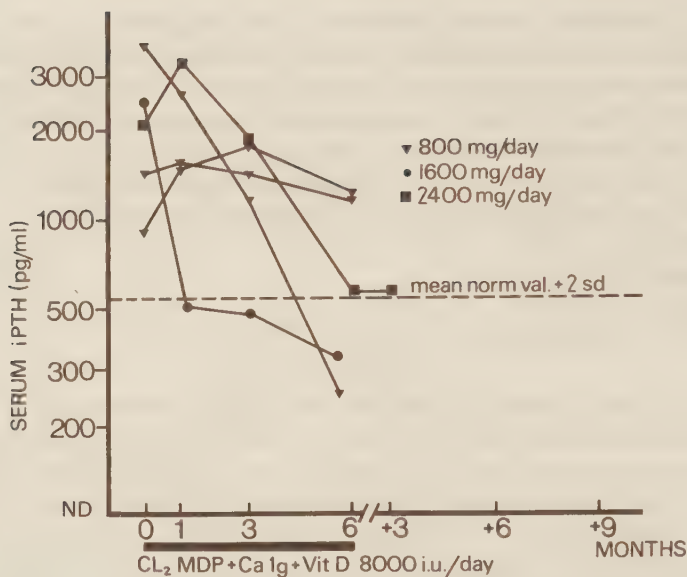


Figure 30 : Variations individuelles de la parathormone sérique (i PTH) sous et après CL2MDP donné avec une supplémentation en calcium et en vitamine D chez 5 pagétiques dont le taux initial de la i PTH est anormalement élevé.

quatre cas, celle-ci se produit au troisième mois de traitement. L'élévation est transitoire et réversible puisqu'à plus trois mois, la parathormone est revenue à la normale chez trois malades (nous ne disposons pas encore du résultat du dosage de la parathormone fait au sixième mois de traitement chez le 4ème malade).

Enfin, un seul malade a présenté une élévation de la parathormone après arrêt du traitement. Cette augmentation est transitoire puisqu'elle n'est notée qu'à + 3 mois.

4.2.3. Parmi les cinq malades ayant une parathormone anormalement élevée avant traitement, 3 sont normalisés en fin de traitement, deux gardent des taux élevés en cours de traitement (Figure 30).

5. Le test d'hypocalcémie provoquée par la thyrocalcitonine de Saumon (SCT).

Il a été réalisé comme précédemment décrit (page 44) chez 29 pagétiques avant et en fin de traitement. La chute maximum de la calcémie survient dans tous les cas entre la troisième et la neuvième heure après l'injection de thyrocalcitonine de Saumon (SCT), le plus souvent à la sixième heure.

Chez trois malades du groupe I, la chute maximale de la calcémie passe de $-8 \pm 4,6$ mg/l avant à $-5,3 \pm 7$ mg/l au sixième mois de Cl_2MDP : l'hypocalcémie provoquée est réduite deux fois, et augmente de -7 mg/l à -12 mg/l chez le troisième malade, dont l'hydroxyprolinurie augmente dans le même temps, passant de 88,5 mg/g créatinine/24 h avant à 118,4 mg/g créatinine/24 h en fin de traitement. Ce malade garde une hyperostéocalstose importante en territoire pagétique (2,40/mm² contre 3,75/mm² avant traitement) mais les phosphatases alcalines sont nettement réduites par le Cl_2MDP (de 37,1 U.B./l à 11,3 U.B./l).

Dans le groupe II, l'hypocalcémie maximale provoquée par l'injection de SCT est réduite par le Cl_2MDP , la valeur moyenne passant de -7 ± 5 mg/l. à $-3,3 \pm 3,2$ mg/l. Cette réduction est statistiquement significative ($p = 0,05$ - Test T de Wilcoxon). Sur les 9 malades, un seul a une hypocalcémie provoquée plus importante après (-7 mg/l) qu'avant traitement (-3 mg/l) alors que l'hydroxyprolinurie est nettement réduite par le Cl_2MDP passant de 113 mg/g créatinine/24 h avant à 56,2 mg/g. créatinine/24 h au sixième mois de traitement.

Dans le groupe III, l'hypocalcémie maximale passe de $-9,8 \pm 5,4$ mg/l avant à $-3,6 \pm 3,1$ mg/l après six mois de Cl_2MDP . Cette réduction est significative ($p < 0,05$) et survient chez 8 des 9 malades. Chez le malade dont l'hypocalcémie provoquée augmente (passant de -2 mg/l à -7 mg/l), l'hydroxyprolinurie est pourtant normalisée en fin de traitement (41,6 mg/g. créatinine/24 h contre 98,2 mg/g. créatinine/24 h avant traitement), de même que l'hyperostéoclastose en territoire pagétique (0,17 ostéoclastes/mm² contre 0,35 avant Cl_2MDP).

Dans le groupe IV, la réduction de l'hypocalcémie provoquée s'observe chez tous les pagétiques, la valeur moyenne de la chute maximale passant de $-8,8 \pm 3,7$ mg/litre avant à $-2,5 \pm 5,9$ mg/litre après Cl_2MDP . Cette réduction est nettement significative ($p < 0,01$).

c) Les examens phosphocalciques urinaires.

1. La calciurie. (Tableau XVIII).

Elle est toujours exprimée en mg par g de créatinine urinaire par 24 heures.

1.1. Avant traitement.

La valeur moyenne des calciuries avant traitement est de :

	Jo	1 mois	3 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois
CL2MDP 400 mg/j.						
Moyenne	144,7 ± 83,4	129,3 ± 65,7	169,5 ± 58,2	144,3 ± 79,4	145,3 ± 50,2	143,3 ± 76,8
Moyenne variations		+0,3 % ± 27,4	+47 % ± 73	+23 % ± 96	+16 % ± 98	+7 % ± 30
n	4	4	4	4	4	4
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS
CL2MDP 800 mg/j.						
Moyenne	203,2 ± 108	134,1 ± 100	132,1 ± 110	153,5 ± 118	186,1 ± 105	202,9 ± 140
Moyenne variations		-38,4 % ± 54	-34,6 % ± 47	-19,4 % ± 44	+1,6 % ± 43	+22,8 % ± 74
n	15	15	15	12	10	6
T.W.		$p < 0,01$	$p < 0,01$	NS	NS	NS
CL2MDP 1600 mg/j.						
Moyenne	128,9 ± 65,4	53,2 ± 31,3	76,4 ± 59,1	82,3 ± 56	103,6 ± 77,3	95,4 ± 36,3
Moyenne variations		-56,6 % ± 20	-41,1 % ± 28	-39,8 % ± 32	-34 % ± 53	+59,8 % ± 89
n	10	10	10	10	7	4
T.W.		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	NS	NS
CL2MDP 2400 mg/j.						
Moyenne	148,1 ± 110	67,3 ± 51,2	54,7 ± 16,3	95,5 ± 54,9	106,7 ± 53,1	98,9 ± 53,9
Moyenne variations		-45,4 % ± 33	-46,6 % ± 29	+7,2 % ± 79	-7,6 % ± 46	+6 % ± 50
n	10	10	10	10	10	6
T.W.		$p = 0,01$	$p < 0,01$	NS	NS	NS

Tableau XVIII : l'évolution de la calciurie (mg/g creat./24 h) après traitement (Cl₂MDP + Ca + Vit D2) en fonction de la posologie de Cl₂MDP.

144,7 $\pm$ 83,8 dans le groupe I (n = 4),
 203,2 $\pm$ 108,5 dans le groupe II (n = 15),
 128,9 $\pm$ 65,4 dans le groupe III (n = 10),
 148,1 $\pm$ 109,9 dans le groupe IV (n = 10).

L'analyse de variance montre que la différence entre les quatre groupes n'est pas significative.

1.2. Pendant le traitement.

1.2.1. Dans le groupe I.

Les calciuries évoluent de façon disparate en cours de traitement d'un malade à l'autre. Le groupe est trop réduit (n = 4) pour permettre une analyse statistique.

1.2.2. Dans les groupes II, III et IV.

La calciurie *chute rapidement* chez les malades traités à 800, 1600 et 2400 mg/jour. La réduction atteint son maximum dès la fin du premier mois de traitement :

- 38,4 $\pm$ 54 % dans le groupe II (p < 0,01),
- 56,6 $\pm$ 20 % dans le groupe III (p < 0,01),
- 45,4 $\pm$ 33 % dans le groupe IV (p = 0,01).

Cette réduction est donc nettement significative (Test T de Wilcoxon).

La réduction persiste jusqu'au troisième mois de traitement (p < 0,01 entre J₀ et J₃ mois dans les trois groupes) puis remonte progressivement. En fin de traitement, la calciurie est plus basse qu'avant traitement dans les trois groupes, mais la réduction n'est significative que dans le groupe traité par 800 mg/jour de Cl₂MDP (p < 0,05).

1.3. Après l'arrêt du traitement.

La calciurie n'est pas modifiée dans le groupe I.

Dans les groupes II, III et IV la calciurie n'est pas significativement différente à + 3 mois et + 6 mois par rapport aux valeurs initiales. Toutefois, la normalisation est atteinte dès le troisième mois post-traitement dans les groupes II et III, alors qu'elle est plus lente chez les malades traités par 2400 mg/jour, s'étalant jusqu'à + 6 mois.

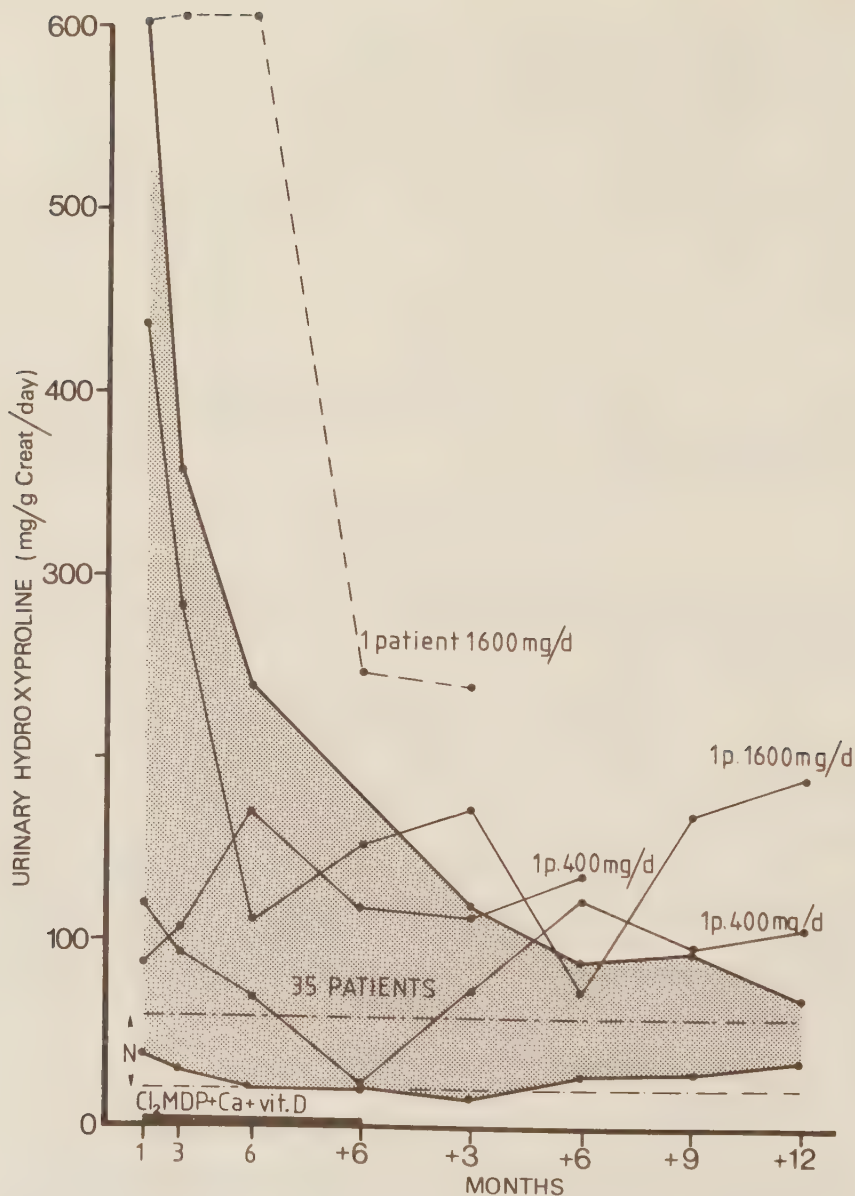


Figure 31 : Variations de l'hydroxyprolinurie chez 39 pagétiques traités pendant 6 mois par le Cl₂MDP (sans distinction de la posologie) associé à une supplémentation en calcium (1 g/jour) et en vitamine D (8000 u/jour). L'aire grise comprend toutes les valeurs mesurées pendant et après traitement chez 35 malades.

2. L'hydroxyprolinurie. (Tableau XIX. Figures 31, 32, 33).

Elle est toujours exprimée en mg par g de créatinine urinaire par 24 heures.

2.1. Avant traitement.

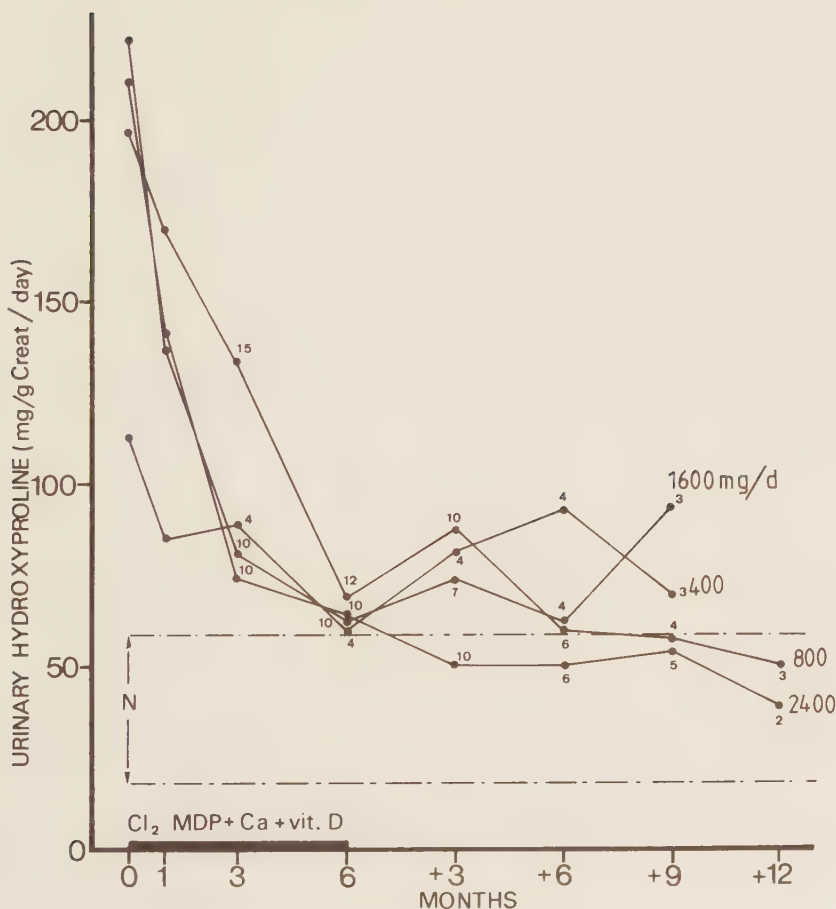


Figure 32 : Variations de l'hydroxyprolinurie chez 39 pagétiques traités par le Cl₂MDP avec supplémentation vitaminocalcique en fonction de la posologie (4 malades traités par 400 mg/jour, 15 malades traités par 800 mg/jour, 10 malades traités par 1600 mg/jour, 10 malades traités par 2400 mg/jour).

Cl2MDP (400 mg/j)		Jo	1 mois	3 mois	6 mois	+ 3 mois	+ 6 mois	+ 9 mois	+ 12 mois
Cl2MDP (400 mg/j)	O H P	112 ± 21,2	84,9 ± 28,1	89,2 ± 54,9	59,5 ± 42	81,7 ± 31,8	93,1 ± 43,7	69,4 ± 25,2	108,5
	Moyenne de réductions		- 22,6 % ± 31,6	- 12,7 % ± 70,9	- 40,5 % ± 52,3	- 24,8 % ± 37,7	- 12,6 % ± 51,9	- 41,9 % ± 21,7	- 8,8 %
	n	4	4	4	4	4	4	3	1
	T. W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Cl2MDP (800 mg/j)									
Cl2MDP (800 mg/j)	O H P	196,9 ± 180	169,6 ± 188	133,7 ± 190	69,3 ± 61	87,9 ± 60	59,5 ± 27	57,6 ± 28	50,5 ± 13,7
	Moyenne de réductions		- 19,5 % ± 24,2	- 37,7 % ± 25,4	- 56,6 % ± 14,5	- 23,7 % ± 88	- 29,9 % ± 42	+ 6,5 % ± 102	- 33,7 % ± 33,7
	n	15	15	15	12	10	6	4	3
	T. W.		p < 0,05	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05	NS	NS	NS
Cl2MDP (1600 mg/j)									
Cl2MDP (1600 mg/j)	O H P	220,7 ± 144	137,3 ± 96	80,9 ± 46	61,9 ± 38	73,9 ± 54	61,9 ± 21	94,4 ± 67	195,9
	Moyenne de réductions		- 39,5 % ± 11,1	- 56,4 % ± 19,8	- 68,6 % ± 10,2	- 63,2 % ± 14,4	- 67,5 % ± 17,2	- 69,8 % ± 11,3	- 55,2
	n	10	10	10	10	7	4	3	1
	T. W.		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,05	NS	NS	NS

Cl ₂ MDP (2400 mg/j)													
O H P	210,1 ± 159	141,3 ± 92	74,4 ± 47	63 ± 26	49,9 ± 19	50 ± 16	54,2 ± 25	39,2 ± 3					
Moyenne des réductions		- 28,9 % ± 22,9	- 59,6 % ± 16,8	- 56,3 % ± 30,4	- 62,9 % ± 34	- 56,7 % ± 54,3	- 47,6 % ± 62	- 30,9 % ± 89					
n	10	10	10	10	10	6	5	2					
T. W.		p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	p < 0,01	NS	NS	NS					
Toutes posologies						p < 0,01 (n = 20)	p < 0,01 (n = 15)	p < 0,05 (n = 7)					

O H P : hydroxyprolinurie exprimée en mg/g. créatinine urinaire/24 h.

+ : écart type

n : nombre de malades

T. W. : test de Wilcoxon (par rapport aux valeurs initiales)

Tableau XIX : Evolution de l'hydroxyprolinurie pendant et après traitement (Cl₂MDP + Ca + Vit D₂) en fonction de la posologie de Cl₂MDP.

La valeur moyenne de l'hydroxyproline urinaire est de :

112,6 $\pm$ 21,2 (n = 4) dans le groupe I (400 mg),
 196,9 $\pm$ 180 (n = 15) dans le groupe II (800 mg),
 220,7 $\pm$ 144 (n = 10) dans le groupe III (1600 mg),
 210,1 $\pm$ 158,6 (n = 10) dans le groupe IV (2400 mg).

L'analyse de variance montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les valeurs des groupes II, III et IV ($F^2_{32} = 0,4801$ - N.S.), qui sont donc statistiquement comparables. Le groupe I est exclu car sa variance est significativement différente de celle des trois autres groupes.

2.2. Pendant le traitement.

La réduction moyenne de l'hydroxyprolinurie dans chaque groupe est évaluée selon la même méthode que la réduction de la phosphatase alcaline.

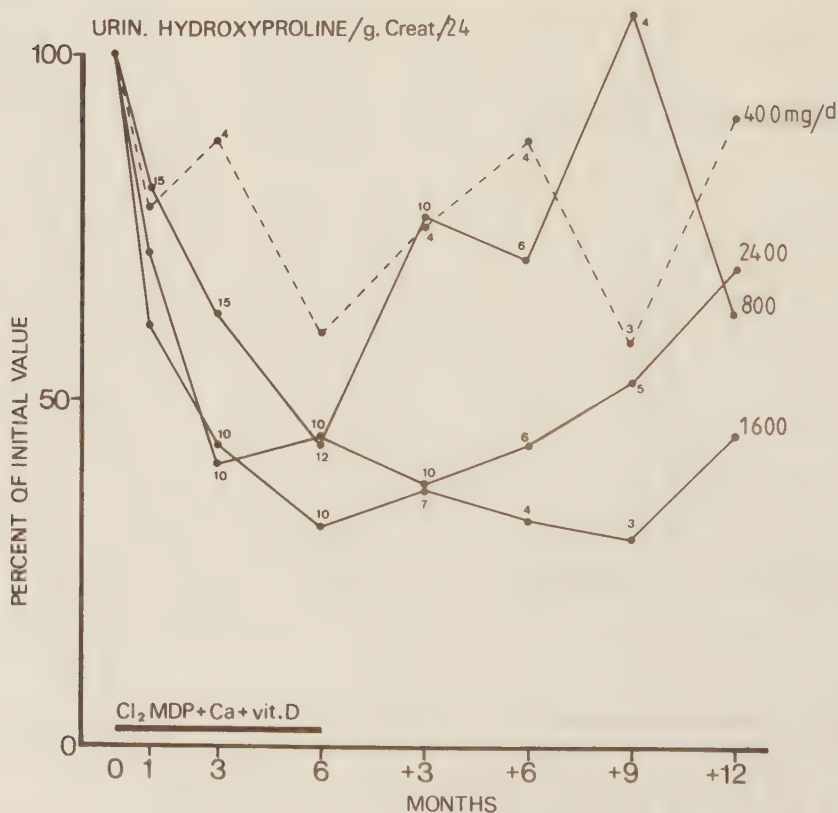


Figure 33 : Variations de l'hydroxyprolinurie exprimée par la moyenne des pourcentages de réduction pour tous les pagétiques en fonction de la posologie de Cl₂MDP.

2.2.1. *L'hydroxyprolinurie chute rapidement*, avec une réduction moyenne à la fin du premier mois de :

- 22,6 % dans le groupe I,
- 19,5 % dans le groupe II,
- 39,5 % dans le groupe III,
- 28,9 % dans le groupe IV.

Dans les trois groupes où une analyse statistique est possible, cette réduction est déjà significative : $p < 0,05$ dans le groupe II, $p < 0,01$ dans les groupes III et IV (Test T de Wilcoxon).

2.2.2. *La réduction se poursuit ensuite pendant les six mois de traitement*, mais semble plus lente aux faibles posologies : ainsi à trois mois la réduction est de - 12,7 % et - 33,7 % dans les groupes I et II respectivement, alors qu'aux mêmes temps la réduction est de - 56,4 % et - 59,6 % dans les groupes III et IV.

Entre le troisième et le sixième mois la réduction est faible. En fin de traitement, l'hydroxyprolinurie chute de façon comparable dans les groupes II, III et IV (environ 60 %). Dans le groupe I, la réduction est de - 40 %.

A l'issue des 6 mois de traitement, la valeur moyenne de l'hydroxyprolinurie (en mg/g créat. u/24 h) est de :

- 59,5 $\pm$ 42 (n = 4) dans le groupe I,
- 69,3 $\pm$ 61 (n = 12) dans le groupe II,
- 61,9 $\pm$ 38 (n = 10) dans le groupe III,
- 63 $\pm$ 26 (n = 10) dans le groupe IV.

Ainsi, en fin de traitement, l'hydroxyprolinurie est **normalisée chez 17 malades sur 36** (deux dans le groupe I, cinq dans le groupe II, six dans le groupe III, quatre dans le groupe IV).

Une analyse de variance montre que *la réduction n'est pas significativement différente dans les groupes II, III et IV* ($F^2_{29} = 1,2902$ N.S.).

2.3. *Après arrêt du traitement.*

2.3.1. *Dans le groupe traité par 400 mg/jour de Cl₂MDP*, l'hydroxyprolinurie remonte dans la période post-thérapeutique mais reste inférieure aux valeurs initiales pendant l'année de surveillance post-traitement. La réduction est de - 24,8 % à + 3 mois, - 12,6 % à + 6 mois, - 41,9 % à + 9 mois, - 8,8 % à + 12 mois.

De même, dans le groupe traité par 800 mg/jour, l'hydroxyprolinurie remonte à l'arrêt du traitement et se stabilise à une valeur égale au 2/3 de l'hydroxyprolinurie avant traitement. A titre d'exemple, trois malades sur 6 ont des valeurs normales six mois après l'arrêt.

Pour les posologies supérieures (1600 et 2400 mg/jour) la réduction de l'hydroxyprolinurie se maintient pendant l'année qui suit l'arrêt du Cl_2MDP aux mêmes valeurs (- 60 % environ). Ainsi, dans les groupes III et IV la moitié des malades ont une hydroxyprolinurie normale à + 3 mois et + 6 mois.

Sept malades ont été revus un an après arrêt du traitement : quatre ont une hydroxyprolinurie normale (2 des 3 malades du groupe II, et les 2 malades du groupe IV). Les trois autres ont des valeurs pathologiques mais inférieures aux valeurs initiales.

2.3.2. Analyse statistique.

Une analyse de variance montre que les résultats obtenus ne sont pas significativement différents avec les trois posologies supérieures, trois et six mois après l'arrêt de la thérapeutique.

- à + 3 mois : $F^2_{24} = 1,2902$ N.S.

- à + 6 mois : N.S. (Test de Kruskal-Wallis).

Au-delà, le petit nombre de cas dans chaque groupe ne permet pas d'analyse statistique des résultats.

Nous avons groupé les résultats des quatre groupes à chaque visite. La réduction de l'hydroxyprolinurie six mois après arrêt du Cl_2MDP par rapport aux valeurs initiales est hautement significative ($p < 0,005$, $t = 3,5190$, $n = 20$). Un an après l'arrêt, la réduction est toujours significative ($p = 0,05$, Test T de Wilcoxon).

Ainsi, le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique entraîne chez tous les pagétiques traités une chute rapide de l'hydroxyprolinurie qui atteint son maximum au bout des six mois de traitement (réduction des 2/3 environ). Par la suite, les résultats semblent influencés par la posologie, bien que significativement non différents : aux posologies les plus fortes (1600 et 2400 mg/jour), la même réduction persiste pendant l'année de surveillance post-thérapeutique alors qu'elle n'est que de 30 % environ dans les posologies les plus faibles (400 et 800 mg/jour). Globalement, la moitié des malades sont en rémission biologique 18 mois après le début des six mois de traitement.

IV. Résultats histologiques.

a) Effets histologiques du Cl₂MDP en territoire pagétique au bout de six mois de traitement. (tableaux XX et XXI).

1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

L'ostéocondensation en os pagétique est peu modifiée par le Cl₂MDP. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.) baisse faiblement dans le groupe I (réduction moyenne - $24 \pm 53,7$ %) et dans le groupe III (- $9,6 \pm 37$ %), alors qu'il augmente légèrement dans le groupe II (+ $32,7 \pm 47,8$ %) et dans le groupe IV (+ $7,4 \pm 40,8$ %). Les modifications du volume trabéculaire osseux avant et après traitement ne sont significatives dans aucun des quatre groupes.

2. La résorption ostéoclastique. (Figure 34).

2.1. Les surfaces totales de résorption (S.R.).

Elles diminuent chez les deux malades du groupe I traité à 400 mg par jour (réduction moyenne - $19,5 \pm 9,2$ %).

Elles diminuent chez 6 des 7 malades du groupe II. La réduction moyenne (- $39,6 \pm 34,9$ %) est significative ($p = 0,05$. Test T de Wilcoxon), mais les surfaces de résorption ne sont normalisées en fin de traitement que chez 2 des 7 malades.

Dans le groupe traité par 1600 mg/jour, les surfaces de résorption sont réduites chez tous les malades après Cl₂MDP, et sont normalisées chez 2 des 9 malades. La réduction moyenne (- $52 \pm 18,2$ %) est nettement significative ($p < 0,01$).

Dans le groupe traité par 2400 mg/jour de Cl₂MDP, les surfaces de résorption diminuent chez les 7 malades, et sont normalisées chez 4 d'entre eux. La réduction (- $56,4 \pm 31,5$ %) est significative ($p < 0,05$).

Au total les surfaces de résorption ostéoclastiques sont nettement réduites chez 24 des 25 pagétiques et sont normalisées chez 8 d'entre eux.

2.2. Le nombre d'ostéoclastes par millimètre carré de coupe de tissu osseux spongieux.

Le nombre d'ostéoclastes *diminue après Cl₂MDP chez tous les malades* quelle que soit la posologie. La réduction est intense : - $63,5 \pm 47,4$ % dans le groupe I, - $78,6 \pm 21,9$ % ($p < 0,05$) dans le groupe II, - $74,4 \pm 21,4$ % dans le groupe III ($p < 0,01$), - $75 \pm 27,7$ % dans le groupe IV ($p < 0,05$).

	V.T.O. (%)	S.R. (%)	OST. /mm2	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	Vit. calc. (u/j.)
CL2 MDP 400 mg/j.	Avant	21,5 ± 0,7	3,8 ± 0,1	4,7 ± 0,6	48,9 ± 3,9	9,6 ± 2,1	1,55
	Après	17,2 ± 1,41	1,4 ± 1,8	4,9 ± 21	33,6 ± 14,5	14,3 ± 0	0,66
	Moyenne	- 19,5 %	- 63,5 %	+ 2,5 %	- 30 %	+ 53,5 %	- 58 %
	variations	± 53,7	± 47,4	± 30,4	± 35,4	± 33,2	
	n	2	2	2	2	2	1
	T.W.	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CL2 MDP 800 mg/j.	Avant	19,4 ± 4,6	2,45 ± 0,86	7,4 ± 3,4	51 ± 13,9	13,8 ± 4,6	1,39 ± 0,13
	Après	11,5 ± 6,9	0,56 ± 0,6	5,2 ± 4,1	38,8 ± 17,9	12,9 ± 6,2	1,05 ± 0,13
	Moyenne	- 39,6 %	- 78,6 %	- 24,1 %	- 27,9 %	- 5,1 %	- 23,6 %
	variations	± 34,9	± 21,9	± 45,9	± 34,7	± 30,9	± 15,7
	n	7	7	7	7	7	7
	T.W.	p = 0,05	p < 0,05	NS	NS	NS	p < 0,05

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon

Tableau XX : Evolution des paramètres histomorphométriques en territoire pagétique avant et après 6 mois de traitement (CL2MDP+ Ca+ Vit D2), en fonction de la posologie (400 et 800 mg/j. CL2MDP).

		n : nombre de malades						T.W. : test de Wilcoxon					
		V.T.O. (%)	S.R. (%)	OST. /mm2	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	Vit. calc. (u/j.)					
CL2 MDP 1600 mg/j.	Avant	48,7 ± 15,9	20,9 ± 9,2	2,66 ± 2,05	5,4 ± 1,6	38,9 ± 8,3	14,1 ± 3,4	1,26 ± 0,24					
	Après	43,9 ± 23,4	9 ± 4,2	0,36 ± 0,2	4,9 ± 2,9	31,1 ± 11,3	15 ± 6,6	0,95 ± 0,28					
	Moyenne	- 9,6 %	- 52 %	- 74,4 %	- 12,8 %	- 19,2 %	+ 8,1 %	- 23,5 %					
	variations	+ 37	+ 18,2	+ 21,4	+ 44,9	+ 27,9	+ 46,6	+ 19,4					
	n	9	9	9	9	9	9	8					
T.W.		N.S.	p < 0,01	p < 0,01	N.S.	N.S.	N.S.	p < 0,05					
CL2 MDP 2400 mg/j.	Avant	46,9 ± 10,1	20,2 ± 4,4	3,4 ± 2,4	7,5 ± 2,7	49,2 ± 9,7	15 ± 3,3	1,26 ± 0,22					
	Après	48,8 ± 19,2	8,9 ± 7,1	1,15 ± 1,67	4 ± 2,1	32,1 ± 14,2	10,6 ± 2,9	0,97 ± 0,26					
	Moyenne	+ 7,4 %	- 56,4 %	- 75 %	- 41,9 %	- 32,1 %	- 28,7 %	- 20,5 %					
	variations	+ 40,8	+ 31,5	+ 27,7	+ 39,1	+ 37,5	+ 16,5	+ 27,5					
	n	7	7	7	7	7	7	6					
T.W.		N.S.	p < 0,05	p < 0,05	p = 0,05	N.S.	p < 0,05	N.S.					

Tableau XXI : Evolution des paramètres histomorphométriques en territoire pagétique avant et après 6 mois de traitement (CL2MDP + Ca + Vit D2) en fonction de la posologie (1600 et 2400 mg/j. CL2MDP).

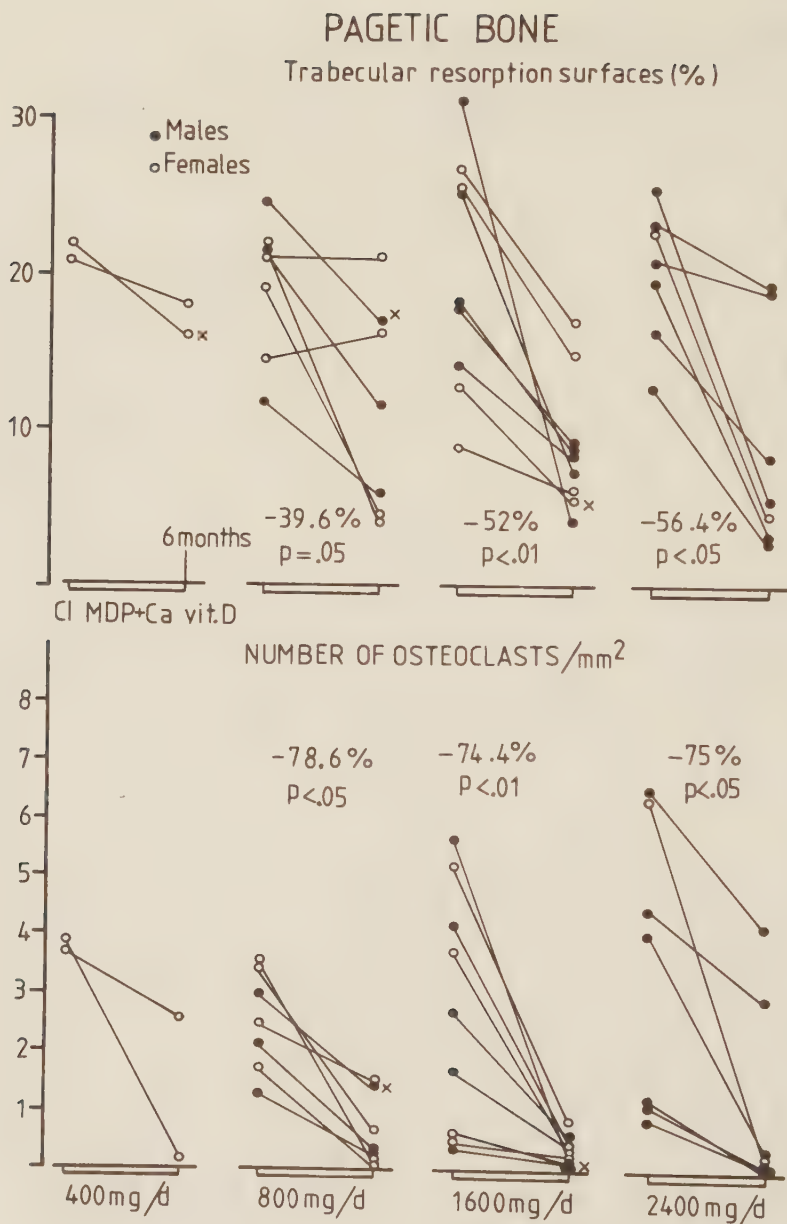


Figure 34 : Variations des surfaces totales de résorption et du nombre d'ostéoclastes par millimètre carré de coupe de tissu osseux spongieux (en os pagétique) avant et après 6 mois de Cl₂MDP aux quatre posologies + Calcium + vitamine D.

En fin de traitement, le nombre d'ostéoclastes est inférieur à 0,20/mm² respectivement chez 1, 3, 2 et 3 malades des groupes I, II, III et IV.

2.3. Ainsi, le Cl₂MDP entraîne une chute marquée des paramètres de résorption en territoire pagétique. La réduction est significative dans les trois groupes analysables, mais semble positivement corrélée avec la posologie du Cl₂MDP. Au total, les surfaces de résorption sont normalisées chez 8 des 25 malades, et le nombre d'ostéoclastes est normal chez 9 d'entre eux au bout des 6 mois de traitement.

3. Les paramètres ostéoïdes. (Figure 35).

3.1. Le volume ostéoïde.

Le volume ostéoïde est peu modifié par le Cl₂MDP aux posologies de 400, 800 et 1600 mg/jour : il augmente faiblement dans le groupe I (+ 2,5 ± 30,4, n = 2), et diminue légèrement dans le groupe II (- 24,1 ± 45,9 % n = 7) et dans le groupe III (- 12,8 ± 44,9 % - n = 9).

Par contre, le volume ostéoïde baisse chez 6 des 7 malades sous 2400 mg/jour de Cl₂MDP. La réduction moyenne est nette (- 41,9 ± 39,1 %) et significative (p = 0,05).

3.2. Les surfaces ostéoïdes.

Les surfaces ostéoïdes, très étendues avant le traitement, sont réduites par le Cl₂MDP dans les quatre groupes. La réduction moyenne est de - 30 ± 35,4 % dans le groupe I, - 27,9 ± 34,7 % dans le groupe II, - 19,9 ± 27,9 % dans le groupe III, - 32,1 ± 37,5 % dans le groupe IV. La diminution n'est significative dans aucun des quatre groupes mais est très sensible puisque les surfaces ostéoïdes sont globalement diminuées chez 20 malades sur 25.

3.3. L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde.

Les modifications sous traitement de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde sont très variables d'un malade à l'autre dans les groupes I, II et III.

Dans le groupe I, l'indice augmente chez les deux malades (+ 53,5 ± 33,2 %) mais reste normal.

La moyenne des variations est légèrement négative, dans le groupe à 800 mg (- 5,1 ± 30,9 % - n = 7), légèrement positive dans le groupe à 1600 mg (+ 8,1 ± 46,6 % - n = 9), mais ces modifications ne sont pas significatives. *En aucun cas, l'indice d'épaisseur n'est plus épais que la normale après traitement.*

PAGETIC BONE

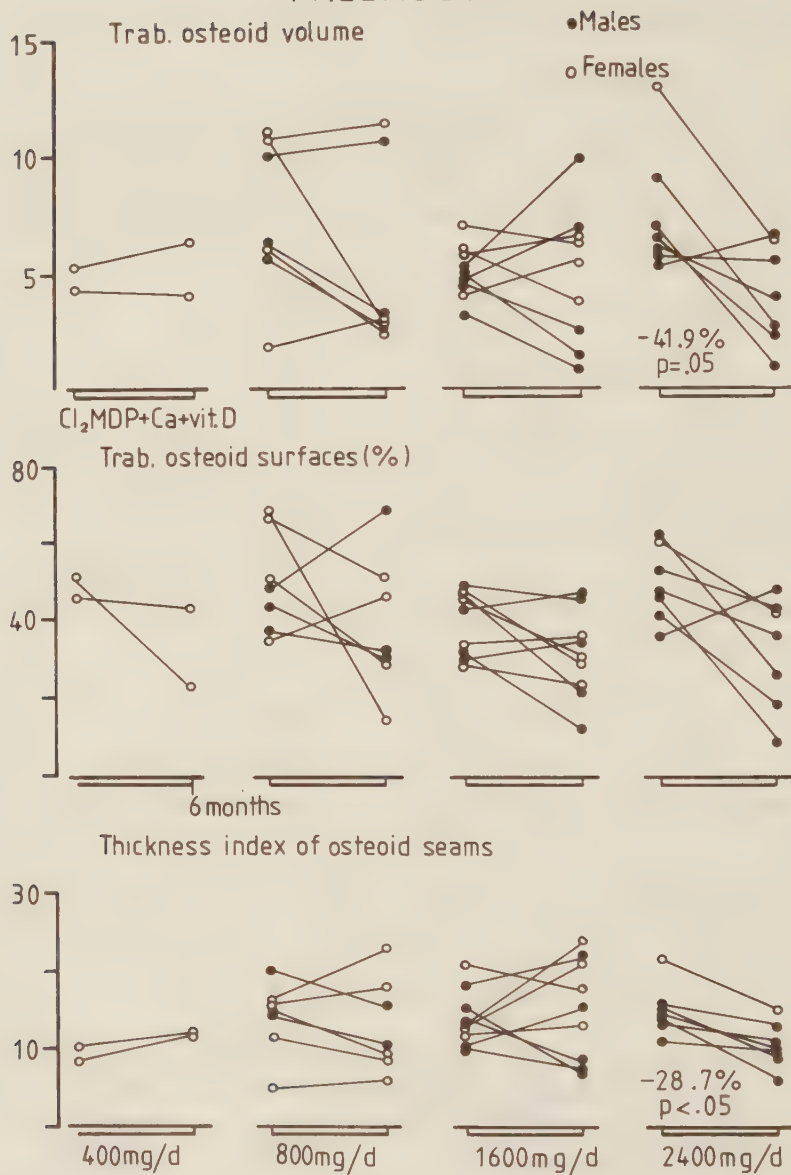
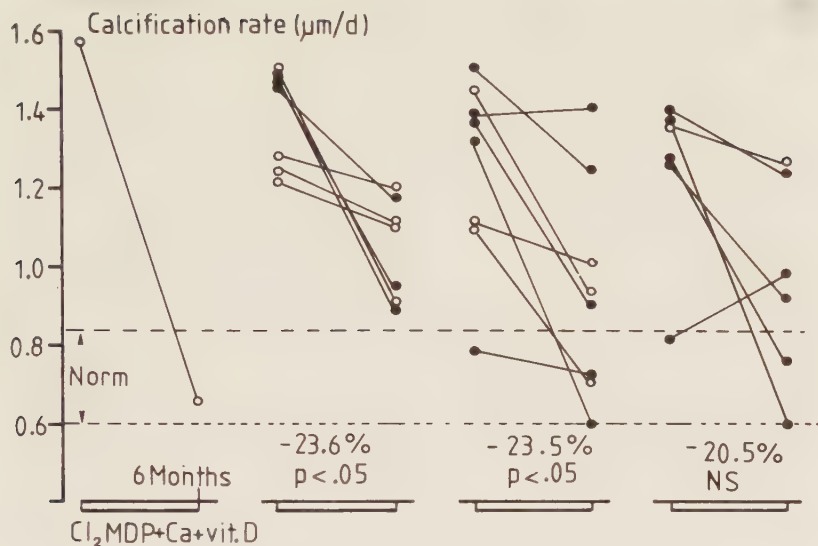


Figure 35 : Variations du volume ostéoïde des surfaces ostéoïdes, et de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde en os pagétique avant et après 6 mois de traitement par le Cl₂MDP (aux quatre posologies)+ Calcium + vitamine D.

PAGETIC BONE



NON PAGETIC BONE

(trab. bone—)

(cort. bone----

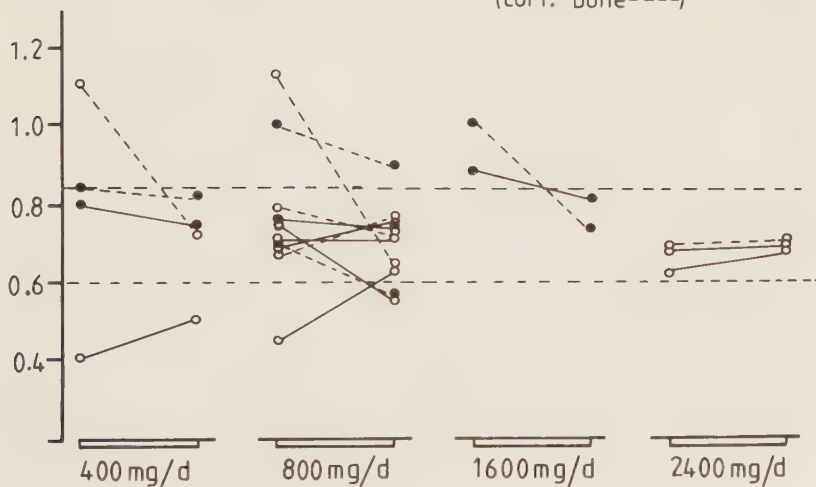


Figure 36 : Variations de la vitesse de calcification de l'ostéoïde en os pagétique et non pagétique après 6 mois de traitement par le Cl_2MDP (aux quatre posologies) + Calcium + vitamine D.



Figure 36 bis : Os pagétique après Cl₂MDP (2400 mg/jour)+Calcium+vit. D. Présence au bord des travées d'unités structurales élémentaires ayant une texture lamellaire régulière.

Dans le groupe des malades traités à forte posologie (2400 mg/jour) l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde diminue chez tous les malades. La réduction ($- 28,7 \pm 16,5 \%$) est significative ($p < 0,05$ - $n = 7$).

4. La vitesse de calcification de l'ostéoïde (Figure 36).

Elle est réduite par le Cl_2MDP aux 4 posologies. La réduction est de $- 58 \%$ chez le seul malade traité à 400 mg où elle est mesurable, $- 23,6 \pm 15,7 \%$ dans le groupe II ($p < 0,05$ - $n = 7$), $- 23,5 \pm 19,4 \%$ dans le groupe III ($p < 0,05$ - $n = 8$), $- 20,5 \pm 27,5 \%$ dans le groupe IV (réduction non significative. $n = 6$).

Ainsi, *le Cl_2MDP entraîne une réduction de la vitesse de calcification de l'ostéoïde qui se produit chez 20 malades sur 22*. En fin de traitement, elle est inférieure à $0,80 \mu/\text{jour}$ chez 6 d'entre eux. Il est capital de noter qu'*après six mois de Cl_2MDP , la vitesse de calcification de l'ostéoïde n'est jamais déprimée*, la plus basse des valeurs rencontrée étant à la limite inférieure de la normale ($0,60 \mu/\text{jour}$).

5. La moëlle osseuse.

Comme dans l'expérimentation précédente, on note une réduction importante de la fibrose médullaire qui disparaît dans les zones où l'hyperostéoclastose a été la plus réduite par le traitement.

6. L'os pagétique en lumière polarisée après traitement.

Il apparaît en lumière polarisée que le tissu osseux formé pendant les six mois de traitement a une structure lamellaire, parfaitement normale, qui se dépose sur l'os pagétique tissé (photo 36 bis).

Ainsi, sous l'effet du Cl_2MDP , les ostéoblastes s'arrêtent de produire de larges quantités d'os tissé et se remettent à produire de l'os lamellaire normal.

En somme, le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique provoque en six mois une réduction significative des paramètres de résorption qui se normalisent en territoire pagétique dans 1/3 des cas. Cette réduction de l'hyperactivité ostéoclastique s'accompagne d'une diminution du volume ostéoïde aux trois plus fortes posologies, d'une réduction de l'étendue des surfaces ostéoïdes dans les quatre groupes. L'indice d'épaisseur varie peu sous traitement, aucun malade ne présentant un indice anormalement épais en fin de traitement. La vitesse de calcification est réduite dans les quatre groupes, normalisée chez 30 % des malades, et n'est jamais anormalement basse en fin de traitement.

Ces modifications témoignent d'une réduction de l'activité des ostéoblastes pagétiques au niveau cellulaire et tissulaire sans défaut de minéralisation qui s'effectue normalement.

Si la réduction de l'hyperrésorption ostéoclastique semble comparable à 800, 1600 et 2400 mg/jour, la réduction de l'hyperactivité ostéoblastique est plus marquée à 2400 mg/jour, seule posologie où la chute du volume ostéoïde et de l'indice d'épaisseur soit significative.

b) Effets histologiques du Cl₂MDP en territoire non pagétique. (Tableau XXII. Figure 37).

Parmi les malades traités, 12 ont subi une biopsie osseuse en territoire non pagétique avant et après six mois de Cl₂MDP, mais les mesures n'ont été possibles avant et après que chez deux malades traités par 400 mg/jour, 5 malades traités par 800 mg/jour, un malade traité par 1600 mg/jour et un malade traité par 2400 mg/jour.

1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Il n'est pas mesurable chez le malade traité par 2400 mg/jour. Dans les 3 autres groupes, il augmente globalement de $+ 38,5 \pm 94,1$ % dans le groupe I (n = 2), $+ 7 \pm 13,2$ % dans le groupe II (n = 4), $+ 3$ % chez le malade traité par 1600 mg/jour.

Trois malades avaient un volume trabéculaire osseux (VTO) inférieur au seuil fracturaire (14 %) avant traitement : le Cl₂MDP induit un gain d'os de 33 ± 67 % en moyenne, mais le V.T.O. n'augmente que chez 2 des 3 malades :

11 % (avant)	—————>	22,5 % (après Cl ₂ MDP 400 mg/jour).
11,1 % (avant)	—————>	8 % (après Cl ₂ MDP 400 mg/jour).
10,3 % (avant)	—————>	12,6 % (après Cl ₂ MDP 800 mg/jour).

2. La résorption ostéoclastique.

2.1. Les surfaces totales de résorption.

Elles augmentent chez les deux malades traités par 400 mg/jour ($+ 67 \pm 70,7$ %), diminuent chez les malades à 800 mg/jour (réduction moyenne $- 18,4 \pm 27,2$ %, n = 5), ainsi que chez les deux malades traités l'un par 1600 mg/jour ($- 50$ %), l'autre par 2400 mg/jour ($- 29$ %).

NON PAGETIC BONE

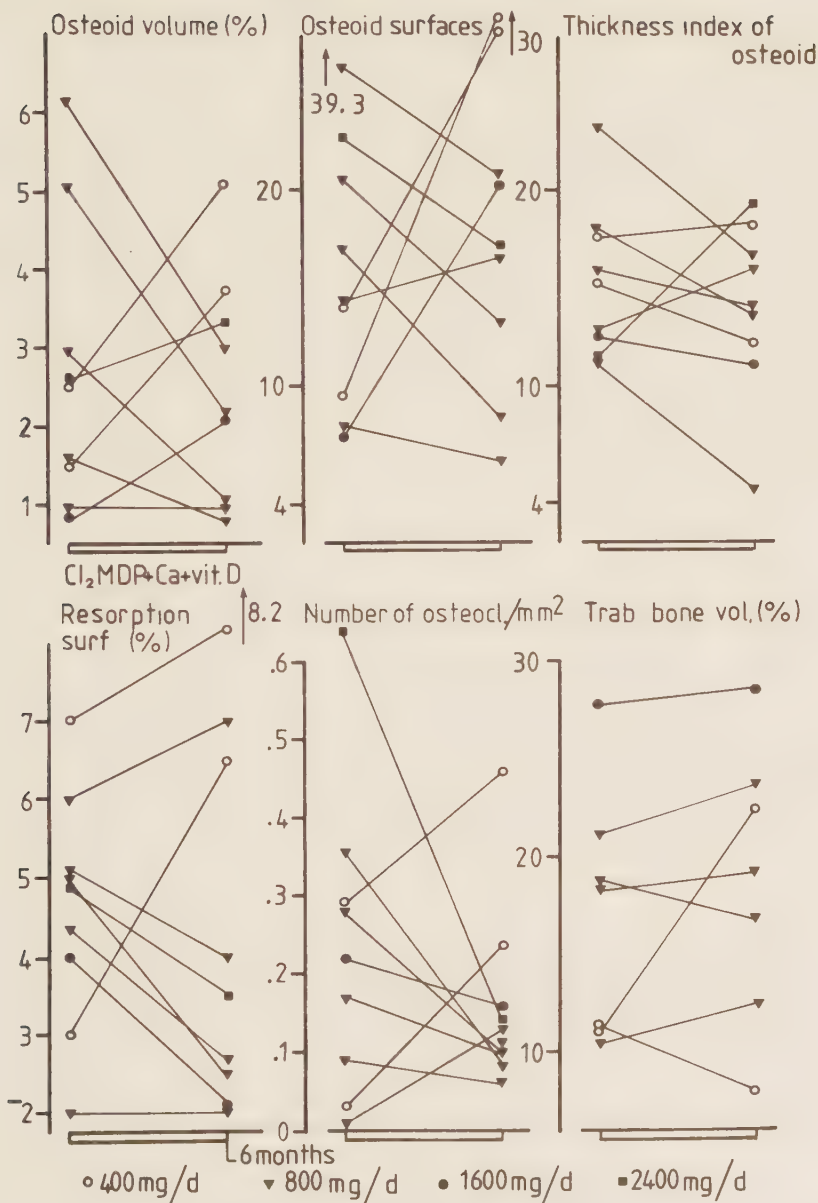


Figure 37 : Variations des paramètres histomorphométriques en os non pagétique avant et après 6 mois de Cl_2MDP (aux 4 posologies) + Calcium + vitamine D.

CL2MDP (400 mg/j.)		V.T.O. (%)	S.R. (%)	OST. /mm2	V.O. (%)	S.O. (%)	I.E.O.	Vit. calé. cort. : trab.
Avant		11,1 ± 0,1	5 ± 2,8	0,16 ± 0,18	2 ± 0,7	11,9 ± 3	16,7 ± 1,8	0,98 ± 0,19 : 0,56 ± 0,21
Après		15,3 ± 10,3	7,4 ± 1,2	0,35 ± 0,16	4,4 ± 1	29,1 ± 1,3	15,3 ± 4,2	0,77 ± 0,07 : 0,59 ± 0,09
Moyenne		+ 38,5 %	+ 67 %	+ 59 %	+ 124 %	+ 155 %	- 9 %	- 19 % : - 17 %
variations		+ 94,1	+ 70,7	+ 20	+ 31,8	+ 76	+ 15,6	+ 22,6 : + 14,1
n		2	2	2	2	2	2	2
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
CL2MDP (800 mg/j.)								
Avant		17,2 ± 4,8	4,5 ± 1,5	0,18 ± 0,14	3,4 ± 2,2	20 ± 11,9	16,3 ± 4,9	0,85 ± 0,2 : 0,67 ± 0,13
Après		18,1 ± 4,7	3,6 ± 2	0,10 ± 0,03	1,6 ± 0,9	13,1 ± 6	13,2 ± 4,9	0,72 ± 0,13 : 0,68 ± 0,08
Moyenne		+ 7 %	- 18,4 %	- 52,5 %	- 43,8 %	- 28 %	- 19,4 %	- 13 % : + 3,8 %
variations		+ 13,2	+ 27,2	+ 22,1	+ 24,8	+ 27,7	+ 29,8	+ 20 : + 24,2
n		4	5	5	5	5	5	5
T.W.		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

n : nombre de malades

T.W. : test de Wilcoxon

Tableau XXII : Evolution des paramètres histomorphométriques en territoire non pagétique avant et après 6 mois de traitement (CL2MDP + Ca + Vit D2) en fonction de la posologie (400 et 800 mg/j. CL2MDP).

Les variations des surfaces de résorption sous Cl_2MDP chez l'ensemble des 9 malades ne sont pas significatives (Test T de Wilcoxon).

2.2. *Le nombre d'ostéoclastes/mm².*

Il augmente chez les deux malades du groupe I, passant respectivement de 0,29 à 0,46 ostéoclastes/mm² et de 0,03 à 0,24 ostéoclastes/mm².

Dans le groupe II, il est réduit par le Cl_2MDP chez quatre malades ($-52,5 \pm 22,1\%$) augmenté chez le cinquième malade mais en restant dans des valeurs normales (0,01 $\rightarrow$ 0,13 ostéoclastes/mm²).

Les ostéoclastes diminuent chez les deux malades traités aux plus fortes posologies (-27% et -78%).

Globalement, le nombre d'ostéoclastes diminue chez 6 malades, augmente chez 3 malades, **un seul présentant un nombre anormalement élevé après traitement** (0,46 ostéoclastes/mm²). Les variations ne sont pas significatives au risque de 5 %.

3. *Les paramètres ostéoïdes.*

3.1. *Le volume ostéoïde.*

Les modifications sous traitement sont très variables d'un malade à l'autre, mais le volume ostéoïde est toujours normal après traitement. Globalement, les variations ne sont pas significatives au risque de 5 %.

Il faut toutefois noter que dans le seul groupe important (800 mg/jour) le volume ostéoïde est nettement réduit ($-43,8 \pm 24,8\%$ - $n=5$), baissant chez quatre malades, ne se modifiant pas chez le cinquième.

3.2. *Les surfaces ostéoïdes.*

L'effet du Cl_2MDP en os non pagétique se traduit par une extension des surfaces ostéoïdes chez 4 malades, une réduction de leur étendue chez 5 autres. Ces modifications ne sont pas significatives. (Test T de Wilcoxon). Les surfaces ostéoïdes sont toujours normales après traitement, quelle que soit la posologie.

3.3. *L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde.*

Il augmente chez 3 malades, l'un traité par 400 mg/jour, l'un par 800 mg/jour, le dernier par 2400 mg/jour, mais reste toujours dans des valeurs normales.

Chez les 6 autres malades il diminue sensiblement mais reste normal. Pour les 5 malades traités par 800 mg/jour, la moyenne des variations est de $-19,4 \pm 29,8 \%$. L'ensemble de ces variations n'est pas significative au risque de 5 %.

4. La vitesse de calcification de l'ostéoïde. (Figure 36).

Dans l'ensemble, elle varie peu sous traitement. Dans le groupe I, elle passe de $0,98 \pm 0,19 \mu/\text{jour}$ à $0,77 \pm 0,07 \mu/\text{jour}$ en os cortical et de $0,56 \pm 0,21$ à $0,59 \pm 0,09 \mu/\text{jour}$ en os spongieux ($-17 \pm 14,1 \%$ - $n=2$). Dans le groupe II, elle passe de $0,85 \pm 0,2 \mu/\text{jour}$ à $0,72 \pm 0,13 \mu/\text{jour}$ en os cortical ($-13 \pm 20 \%$ $n=5$) et de $0,67 \pm 0,13 \mu/\text{jour}$ à $0,68 \pm 0,08 \mu/\text{jour}$ en os spongieux, ($+3,8 + 24,2 \%$). La vitesse de calcification de l'ostéoïde est légèrement réduite en os non pagétique chez le malade traité par 1600 mg/jour de Cl_2MDP , passant de $1,05 \mu/\text{jour}$ à $0,73 \mu/\text{jour}$ en os cortical et de $0,89$ à $0,81 \mu/\text{jour}$ en os spongieux. Chez le malade traité par 2400 mg/jour, la vitesse de calcification reste identique sous traitement, que ce soit en os cortical ($0,68 \mu/\text{jour}$ avant et après) ou en os trabéculaire ($0,66 \mu/\text{jour}$ avant et $0,69 \mu/\text{jour}$ après).

Ainsi, la vitesse de calcification n'est jamais inhibée par le Cl_2MDP . La vitesse la plus basse enregistrée après Cl_2MDP (400 mg/jour) est de $0,52 \mu/\text{jour}$ mais elle était à $0,41 \mu/\text{jour}$ avant traitement. Inversement, on note souvent une normalisation sous traitement des vitesses de calcification anormalement accélérées. *L'absence d'inhibition de la vitesse de calcification s'observe aux quatres posologies.*

Sur l'ensemble des neuf biopsies réalisées en territoire non pagétique avant et après Cl_2MDP , on constate une augmentation du volume trabéculaire osseux, et une réduction des paramètres de résorption sauf à 400 mg/j. Les variations des paramètres ostéoides sont faibles et non significatives. La vitesse de calcification n'est jamais inhibée. Elle se normalise chez les pagétiques dont la vitesse est anormalement accélérée avant traitement.

E. DISCUSSION.

I. Les effets cliniques.

a) La tolérance.

Comme dans l'étude précédente, elle est excellente puisque seuls deux malades sur 39 ont présenté des troubles digestifs mineurs et transitoires cédant malgré la poursuite du traitement.

b) Les signes non douloureux.

Le Cl₂MDP semble particulièrement intéressant dans le traitement des troubles neurologiques d'origine pagétique puisqu'il a permis d'obtenir en quelques mois la guérison d'une tétraparésie en rapport avec une atteinte de la base du crâne et qu'il a fait régresser objectivement une atteinte de la Vème paire crânienne.

c) L'effet antalgique.

1. La réduction du nombre de foyers douloureux est-elle significative ?

Le nombre de foyers douloureux passe de 69 avant traitement à 57 au premier mois, 43 à six mois. Le nombre moyen de localisations douloureuses par malade continue à décroître après la fin du traitement, passant de 1,1 à six mois à 0,9 à plus trois mois, 0,7 à plus six mois, 0,5 à plus neuf mois et ne remonte qu'un an après l'arrêt du Cl₂MDP où il reste réduit de 45 % par rapport à la valeur initiale.

Nous avons fait un test T de Student pour séries appariées. La réduction du nombre de localisations douloureuses est significative dès le premier mois de traitement ($p < 0,01$, $t = 2,9883$, $n = 33$), hautement significative en fin de traitement ($p < 0,001$, $t = 4,3764$, $n = 33$).

La réduction constatée entre l'arrêt du traitement (J6 mois) et les six mois qui suivent (J + 6 mois) est significative ($p < 0,025$, $t = 2,5222$, $n = 16$).

L'analyse statistique confirme donc l'effet favorable du Cl₂MDP sur le nombre de foyers douloureux *qui persiste un an après la fin de la thérapeutique*.

2. La réduction des douleurs est-elle significative ?

2.1. L'index algique moyen par malade souffrant est, avant tout traitement de :

- 6,00 $\pm$ 5,57 ($n = 3$) dans le groupe I (400 mg/jour)
- 6,54 $\pm$ 4,84 ($n = 13$) dans le groupe II (800 mg/jour)
- 7,00 $\pm$ 5,63 ($n = 7$) dans le groupe III (1600 mg/jour),
- 6,40 $\pm$ 6,47 ($n = 10$) dans le groupe IV (2400 mg/jour).

Une analyse de variance montre qu'il n'existe pas de différence significative entre ces quatre groupes ($F^3_{29} = 0,0271$ - N.S.). On peut donc conclure que nos quatre groupes de malades sont homogènes et statistiquement comparables.

2.2. *L'index algique global* passe de 215 avant à 144 à la fin du premier mois de traitement, ce qui représente une réduction de 33 %. Cette chute est déjà hautement significative ($t = 4,0235$, $n = 33$, $p < 0,001$). Par la suite, l'index algique continue de chuter, la réduction atteignant 53 % en fin de traitement, 75 % à + 3 mois, 76 % à + 6 mois, 69 % à + 12 mois.

La réduction des douleurs entre la fin du traitement et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement est hautement significative (entre J 6 mois et J + 3 mois : $t = 2,6086$, $p < 0,02$, $n = 24$). Par la suite, le petit nombre de cas interdit une analyse statistique valable.

Ces données confirment donc :

- que la réduction des douleurs pagétiques, osseuses et articulaires, est précoce, significative dès le premier mois de traitement par le Cl₂MDP,
- que l'effet bénéfique se renforce après l'arrêt du traitement, atteignant son maximum trois à six mois après la fin des six mois de traitement.

2.3. *Influence de la posologie sur la réduction des douleurs.*

2.3.1. *Au bout des six mois de traitement*, l'index algique moyen par malade souffrant est de :

$7,33 \pm 7,51$ ($n = 3$)	dans le groupe I
$2,62 \pm 3,28$ ($n = 13$)	dans le groupe II
$1,86 \pm 2,79$ ($n = 7$)	dans le groupe III
$2,80 \pm 3,46$ ($n = 10$)	dans le groupe IV.

Le groupe I est exclu car sa variance est significativement différente de celle des autres groupes.

Une analyse de variance montre que la différence n'est pas significative entre les groupes II, III et IV ($F^2_{26} = 1,6512$ - N.S.).

2.3.2. *Après l'arrêt du traitement*, l'index algique moyen en fonction de la posologie est le suivant :

— à + 3 mois :

$3 \pm 3,61$	groupe I -	$n = 3$
$1,22 \pm 1,72$	groupe II -	$n = 9$
$3,33 \pm 4,93$	groupe III -	$n = 3$
$1,33 \pm 1,41$	groupe IV -	$n = 9$

— à + 6 mois :

$2,67 \pm 0,58$	groupe I -	$n = 3$
$0,60 \pm 0,89$	groupe II -	$n = 5$
$4 \pm 4,58$	groupe III -	$n = 3$
$0,60 \pm 0,89$	groupe IV -	$n = 5$.

Aucune comparaison statistique n'est possible en raison du petit nombre de malades dans les groupes I et III. La comparaison des moyennes des groupes II et IV, qui comportent plus de malades ne montre aucune différence significative à + 3 mois et à + 6 mois (test U de Mann et Whitney). En somme, il n'existe pas d'argument prouvant une influence de la posologie du Cl₂MDP sur la réduction des douleurs.

3. Existe-t-il une corrélation entre les effets cliniques et biologiques ?

3.1. *Les paramètres biologiques* (phosphatase alcaline sérique et hydroxyprolinurie) étant évalués en cours de traitement par la moyenne des pourcentages de réduction pour chaque malade à un temps donné, nous avons évalué de la même façon le pourcentage de réduction des douleurs.

A un mois de traitement, la moyenne des pourcentages de réduction des douleurs est de :

- 60	± 52,92 %	dans le groupe I (400 mg/jour) n = 3
- 20	± 30,78 %	dans le groupe II (800 mg/jour) n = 13
- 30,86	± 34,62 %	dans le groupe III (1600 mg/jour) n = 7
- 36,10	± 38,82 %	dans le groupe IV (2400 mg/jour) n = 10.

A trois mois de traitement :

- 11,67	± 76,87 %	dans le groupe I (400 mg/jour) n = 3
- 44,77	± 29,49 %	dans le groupe II (800 mg/jour) n = 13
- 46,57	± 33,55 %	dans le groupe III (1600 mg/jour) n = 7
- 26,40	± 89,61 %	dans le groupe IV (2400 mg/jour) n = 10

En fin de traitement :

- 11,67	± 76,87 %	(400 mg/jour)	n = 3
- 50,46	± 43,32 %	(800 mg/jour)	n = 13
- 66,43	± 36,16 %	(1600 mg/jour)	n = 7
- 69,78	± 36,73 %	(2400 mg/jour)	n = 10

Trois mois après l'arrêt :

- 67,33	± 29,69 %	(400 mg/jour)	n = 3
- 80,00	± 31,22 %	(800 mg/jour)	n = 9
- 66,00	± 34,51 %	(1600 mg/jour)	n = 3
- 69,78	± 36,73 %	(2400 mg/jour)	n = 9

Six mois après l'arrêt :

- 21,67	± 154,62 %	(400 mg/jour)	n = 3
- 73,40	± 43,45 %	(800 mg/jour)	n = 5
- 43,67	± 51,19 %	(1600 mg/jour)	n = 3
- 96,40	± 5,68 %	(2400 mg/jour)	n = 5

Neuf mois après l'arrêt :

- 27,50 ± 67,18 %	(400 mg/jour)	n = 2
- 100 ± 0 %	(800 mg/jour)	n = 4
- 98,75 ± 2,5 %	(2400 mg/jour)	n = 4

Douze mois après l'arrêt :

- 91,43 ± 14,74 %	(800 mg/jour)	n = 3
- 95 ± 7,07 %	(2400 mg/jour)	n = 2.

La courbe de réduction des douleurs ainsi obtenue (Figure 38) est comparable à celle obtenue en faisant la moyenne des index algiques (Figure 25).

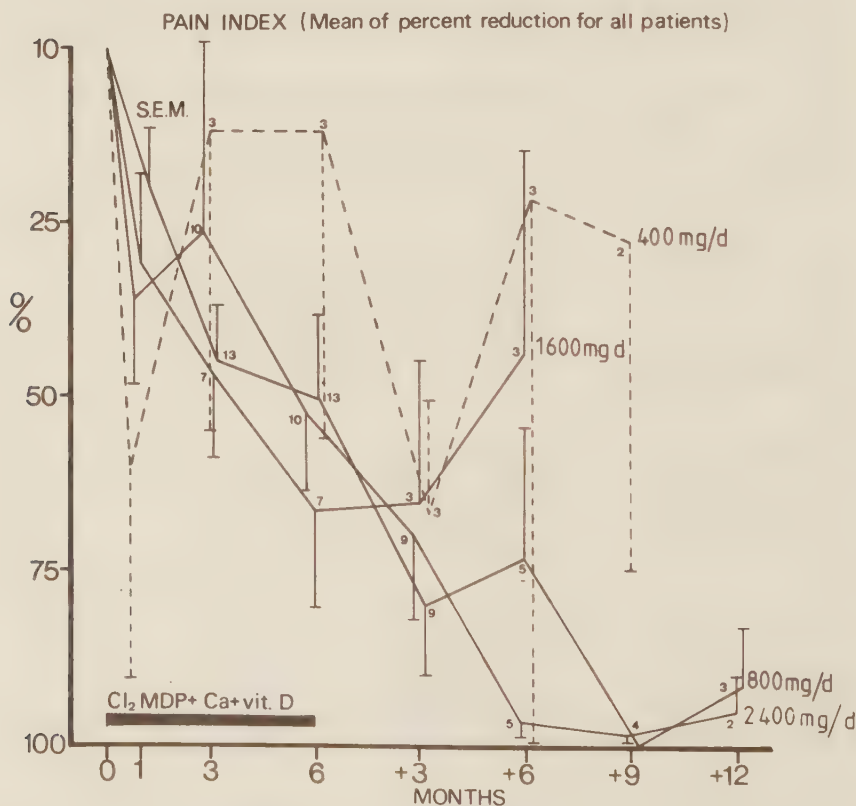


Figure 38 : Evolution de l'index évalué par la moyenne des pourcentages de réduction chez tous les malades sous et après traitement par Cl_2MDP + Ca + vit. D en fonction de la posologie de Cl_2MDP .

3.2. Nous avons fait un test de corrélation entre le pourcentage de réduction des douleurs et des phosphatases alcalines pour tous les malades et à tous les temps, pendant et après traitement : il n'existe pas de corrélation significative entre ces deux paramètres. Lorsque l'on ne considère que le pourcentage de réduction sous traitement, il n'existe pas non plus de corrélation significative. Lorsque l'on étudie séparément chaque groupe, la corrélation n'est pas significative sauf dans le groupe à 800 mg/jour où il existe une corrélation significative ($n = 59$, $r = 0,2707$, $p < 0,05$) entre la réduction en pourcentage des phosphatases alcalines et des douleurs.

Nous avons corrélié de la même façon la réduction des douleurs (%) et de l'hydroxyprolinurie sans trouver de corrélation significative au risque de 5 %.

3.3. Nous avons corrélié la valeur des phosphatases alcalines (U.B.) avec le chiffre brut de l'index algique pour tous les malades, quelle que soit la posologie, en tenant compte de toutes les valeurs avant, pendant et après traitement jusqu'à plus douze mois : *la corrélation est très hautement significative* ($r = 0,4809$, $p < 0,001$).

L'établissement d'un diagramme point par point permet d'écrire une relation linéaire entre ces deux paramètres. L'équation de la droite de régression s'écrit $y = 0,11x + 1,82$.

De même, il existe une corrélation très hautement significative entre l'hydroxyprolinurie (en mg/g créat./24 h) et l'index algique pour l'ensemble des malades ($r = 0,3464$, $p < 0,001$). La relation linéaire entre ces deux paramètres est définie par l'équation : $y = 0,35x + 2,12$.

Ainsi, le Cl_2MDP associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D entraîne régulièrement une réduction significative du nombre et de l'intensité des foyers douloureux osseux articulaires et nerveux d'origine pagétique. Nous n'avons pas réalisé d'étude en double aveugle contre placebo, mais *le renforcement de l'action antalgique dans les six mois qui suivent l'arrêt du Cl_2MDP et la corrélation significative entre la réduction des douleurs et la réduction des paramètres biologiques traduisant l'hyperremodelage pagétique permettent d'éliminer le rôle de l'effet placebo dans cette amélioration.*

4. Influence de la supplémentation en calcium et en vitamine D sur la réduction des douleurs.

Une comparaison entre les pagétiques supplémentés et non supplémentés n'est possible que pendant le traitement par 1600 mg/jour de Cl_2MDP

La réduction de l'index algique n'est pas sensiblement différente jusqu'à + 3 mois (Figure 39). La comparaison des malades traités par 400 mg/jour est impossible car seuls 4 malades supplémentés ont pris le Cl₂MDP à cette posologie.

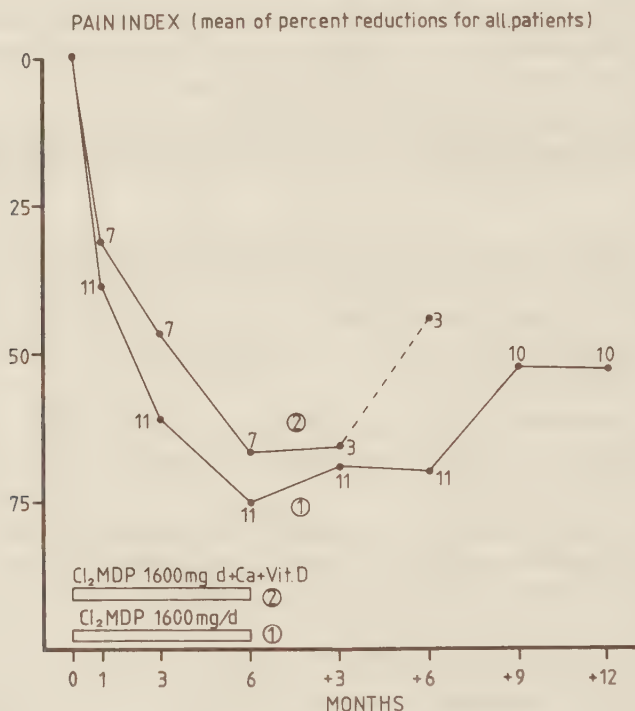


Figure 39 : Comparaison de la réduction de l'index algique chez les pagétiques traités par 1600 mg/jour de Cl₂MDP avec ou sans supplémentation en calcium et vitamine D.

II. Résultats radiographiques et scintigraphiques.

Comme nous l'avons vu dans l'étude précédente, l'interprétation des modifications radiologiques des pièces osseuses pagétiques est difficile en l'absence de méthodologie strictement reproductible et d'un recul suffisant. Ainsi une amélioration indiscutable au bout des six mois de traitement n'a pu être notée que chez deux malades, sous la forme d'un remplissage d'une ostéoporose circonscrite située une fois au niveau du crâne, une fois au niveau d'un humérus.

En revanche, la scintigraphie osseuse quantitative nous a permis d'observer une réduction significative des foyers hyperfixants pagétiques qui se normalisent sous traitement dans quelques cas. Cette amélioration survient chez tous les malades et ne semble pas dépendre de la posologie du Cl_2MDP .

III. Les effets biologiques du Cl_2MDP .

a) Les examens sanguins de routine.

1. La bonne tolérance hématologique hépatique et rénale constatée au cours de l'étude précédente est confirmée chez les 39 pagétiques traités dans cette étude puisque l'on ne note aucune modification des paramètres biologiques sous traitement.

2. L'hyperuricémie notée chez quatre pagétiques avant traitement est normalisée sous Cl_2MDP et cet effet s'explique probablement par la réduction du métabolisme cellulaire osseux sous l'effet du Cl_2MDP (ARLOT M. E. et MEUNIER P.J., Calc. Tiss. Int., sous presse).

b) Effets du Cl_2MDP sur les phosphatases alcalines sériques et sur l'hydroxyprolinurie.

Le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique entraîne une réduction rapide des phosphatases alcalines qui semble être une fonction monoexponentielle du temps. La rapidité et l'intensité de la chute des phosphatases alcalines est fonction de la posologie, la réduction au bout des six mois de traitement étant de - 72 % à 400 et 800 mg/jour, de - 80 % environ à 1600 et 2400 mg/jour. Par la suite, une réduction des 2/3 environ des phosphatases alcalines se maintient pendant l'année de surveillance post-thérapeutique à 400 et 800 mg/jour, la réduction se maintenant autour de - 80 % dans le même temps chez les pagétiques traités aux deux fortes posologies.

L'effet du Cl_2MDP sur l'hydroxyprolinurie est moins spectaculaire, mais important. La réduction maximale obtenue en fin de traitement est influencée par la posologie et se situe entre - 50 % et - 70 % suivant les groupes. Après arrêt du Cl_2MDP , l'hydroxyprolinurie remonte rapidement chez les malades traités par 400 mg/jour, alors que la réduction se maintient plus ou moins pendant six à neuf mois suivant les groupes aux trois posologies fortes. Toutefois, le nombre de malades dans chaque groupe est encore réduit au-delà du troisième mois post-thérapeutique et il semble nécessaire d'avoir un recul plus important pour apprécier l'effet post-thérapeutique du Cl_2MDP associé à une supplémentation.

Deux notions se dégagent de l'évolution des paramètres biologiques :

– l'effet du Cl_2MDP est plus marqué sur les phosphatases alcalines que sur l'hydroxyprolinurie, mais ces deux paramètres sont normalisés chez la moitié des pagétiques suivis un an après l'arrêt des six mois de traitement,

– l'effet obtenu est fonction de la posologie, surtout dans la période post-thérapeutique mais il n'est pas exclu que de faibles posologies 400 ou 800 mg par jour, éventuellement répétées par cures de six mois, ne donne d'aussi bons résultats que les fortes posologies sauf peut être chez les pagétiques dont la maladie est particulièrement étendue et active. En fait, *il semble que ce soit surtout la réponse biologique et clinique individuelle de chaque malade qui permette le mieux d'adapter la posologie et de décider d'une reprise du traitement*. En effet, il n'existe pas de corrélation entre le niveau initial des phosphatases alcalines et la réduction en pourcentage obtenue en fin de traitement quelle que soit la posologie (Figure 40).

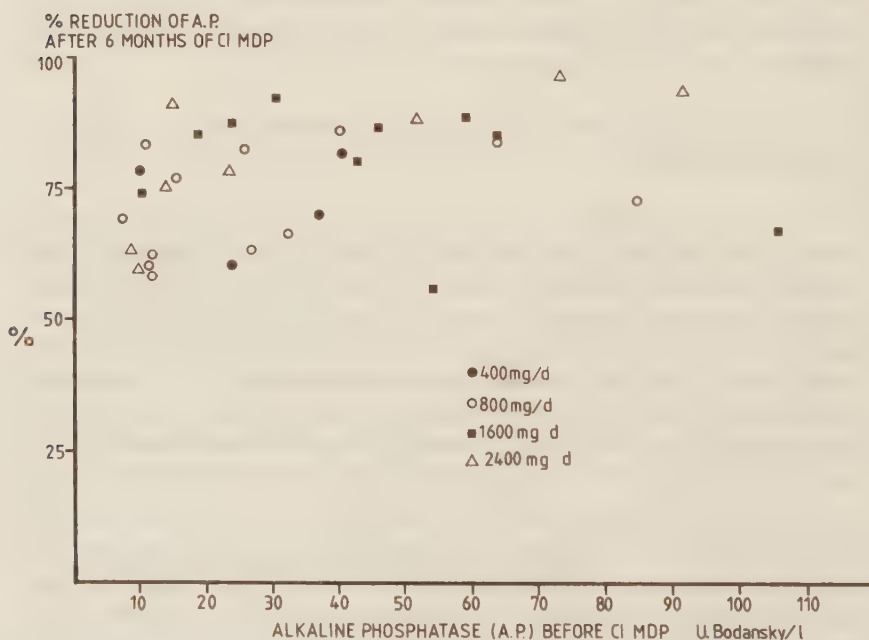


Figure 40 : Réduction des phosphatases alcalines à 6 mois de traitement par le Cl_2MDP aux quatre posologies en fonction du taux initial des phosphatases alcalines.

c) Effets du Cl_2MDP sur le test d'hypocalcémie aigue à la calcitonine de saumon (S.C.T.).

1. Le test à la calcitonine de saumon (SCT).

La calcitonine inhibe la résorption osseuse en bloquant dans l'heure qui suit son injection l'activité ostéoclastique. Elle provoque de ce fait une hypocalcémie, dont l'ampleur est fonction de l'activité ostéoclastique. Ainsi, la calcémie chute chez les témoins de $2,1 \pm 0,9$ mg/l trois à neuf heures après injection intra-musculaire de 100 unités MRC de calcitonine de saumon, alors qu'elle chute de $10,6 \pm 1,1$ mg/l chez les pagétiques dans les mêmes conditions (BLANC D., 1976).

Chez les pagétiques, il existe une corrélation positive significative entre l'ampleur de la chute de la calcémie et le taux sérique des phosphatases alcalines d'une part (CHAPUY M.C. et coll., 1975) et l'hydroxyprolinurie d'autre part (VALDERVE C., 1976). C'est pourquoi le test à la SCT a été proposé comme moyen de surveillance des traitements anti-ostéoclastiques dans la maladie de Paget (CHAPUY M.C. et coll., 1975).

2. Résultats.

Les tests ont été réalisés avec la SCT qui induit une hypocalcémie d'ampleur comparable à la calcitonine humaine utilisée à dose équivalente en unités MRC (CHAPUY M.C. et coll., 1980 b). Nous n'avons tenu compte dans l'interprétation des résultats que de la chute maximale de la calcémie, l'hypophosphorémie étant surtout liée à l'effet rénal de la calcitonine, comme le montre la réponse hypophosphorémique identique chez les pagétiques et les témoins (CHAPUY M.C. et coll., 1980 b).

Comme nous l'avons vu, le Cl_2MDP entraîne une réduction significative de la réponse hypocalcémique à la SCT dans les quatre groupes de pagétiques en fin de traitement. Cet effet se produit chez 26 des 29 malades où le test a été pratiqué avant et après traitement. Parmi les trois malades dont l'hypocalcémie à la SCT augmente après traitement, un seul traité par 400 mg/jour garde des signes de résorption osseuse accrue, biologiques et histologiques et le test à la SCT reflète alors la médiocre efficacité du Cl_2MDP sur la résorption osseuse. Chez les deux autres malades, l'un traité par 800 mg/jour, l'autre par 1600 mg/jour, où l'hypocalcémie à la SCT s'accroît en fin de traitement (respectivement de - 4 et - 5 mg/l), les phosphatases alcalines et

l'hydroxyprolinurie se sont normalisées, reflétant la réduction de l'hypermodélage en territoire pagétique. Toutefois, chez ces deux malades le Cl_2MDP n'a pas fait disparaître les ostéoclastes comme c'est parfois le cas puisqu'il en reste 0,10/mm² en territoire non pagétique chez le premier, 0,17/mm² en territoire pagétique chez le second. L'hypocalcémie de - 7 mg/l observée en fin de traitement pourrait ainsi traduire une "sensibilité" particulière des ostéoclastes.

3. Réponses paradoxales à la SCT sous Cl_2MDP .

Dans l'ensemble, le test à la SCT ne semble pas un paramètre plus fiable que l'hydroxyprolinurie de 24 heures pour juger de l'efficacité du Cl_2MDP sur la résorption osseuse, mais nous avons observé une réponse paradoxale à la SCT chez 6 pagétiques après traitement et cette constatation inhabituelle suscite quelques commentaires.

Chez l'un de ces malades, l'hypercalcémie est minime (+ 1 mg/l) et ne peut pas être retenue compte tenu de la précision du dosage. Il s'agit plutôt d'un test plat, l'absence de réponse hypocalcémique reflétant bien l'inhibition de la résorption sous Cl_2MDP obtenue chez ce malade (en fin de traitement, l'hydroxyprolinurie est à 28,1 mg/g créat./24 h).

Chez les cinq autres, le test à la SCT qui provoquait une hypocalcémie franche avant traitement (- 8 mg/l en moyenne), provoque une réaction hypercalcémique indiscutable après traitement. L'hypercalcémie maximale est de + 3 mg trois fois, + 4 mg une fois et + 5 mg une fois. Cette amplitude est modérée mais la calcémie est supérieure à la valeur initiale chez tous les malades au cours des prélèvements effectués à 3, 6 et 9 heures, la calcémie revenant à sa valeur initiale en 24 heures. La réponse hypophosphorémique persiste sous Cl_2MDP (- 7 mg/l en moyenne).

Nous avons rapproché ces effets des résultats biologiques et histologiques obtenus chez cinq malades : les phosphatases alcalines passent de 32,5 unités Bodanski/litre (UB/l) avant à 4,7 UB/l après Cl_2MDP , l'hydroxyprolinurie passe de 178 mg/g créat./jour avant à 57,5 mg/g créat./jour après traitement. Les ostéoclastes n'ont malheureusement pas pu être comptés sur les deux biopsies chez tous ces malades. Mais sur la biopsie réalisée en territoire non pagétique chez l'un d'eux, les ostéoclastes ont totalement disparus. En outre, chez les trois autres malades dont les biopsies ont été réalisées en territoire pagétique, le nombre d'ostéoclastes/mm² est considérablement réduit sous Cl_2MDP , passant respectivement de 3,88 à 0,11, de 1,20 à 0,06 et de 3,62 à 0,38. Ce dernier malade est le seul qui présente après Cl_2MDP (1600 mg/jour) des signes d'activité ostéoclastique histologique (0,38 ostéoclastes/mm²) et biologiques (hydroxyprolinurie à 96,6 mg/g. créat./jour), malgré une réponse hypercalcémique modérée (+ 3 mg/litre) après injection de SCT.

En revanche, chez les quatre autres pagétiques, traités l'un par 400 mg/jour et les trois autres par 2400 mg/jour, *l'hydroxyprolinurie et les phosphatases alcalines sont normalisées, les ostéoclastes ont disparu en territoire osseux sain et sont rares en os pagétique.*

La disparition de l'hypocalcémie induite par la SCT chez des pagétiques dont le Cl₂MDP, le plus souvent à forte posologie, a été particulièrement efficace sur la résorption ostéoclastique n'a rien de surprenant, mais l'existence d'une réponse hypercalcémique prolongée est étonnante.

Une telle réponse a déjà été signalée chez trois malades : une hyperparathyroïdie primitive traitée pendant trois mois par l'EHDP à la dose de 10 mg/kg/j (MEUNIER P.J. et CHAPUY M.C., 1978), une ostéoporose commune traitée par le fluorure de sodium pendant deux ans et une ostéomalacie typique (ALEXANDRE C. et coll., 1979 a). Dans les trois cas, les ostéoclastes étaient inactifs du fait de l'existence d'une hyperostéoïdose anormalement étendue sur les biopsies, ce qui n'est pas le cas chez nos malades.

CANIGGIA a montré que chez l'homme marqué au calcium 45, *la calcitonine provoque dans les minutes qui suivent son injection intra-veineuse, une élévation de la calcémie* qui peut atteindre 10 mg/l et précède la chute de la calcémie (CANIGGIA A. et coll., 1972 - CANIGGIA A. et GENNARI C., 1975). Cette hypercalcémie relative précoce s'accompagne d'une augmentation de la radioactivité plasmatique totale et spécifique, et d'une chute de la radioactivité liée au calcium dans les os par mesure spectroscopique. Cette élévation de la calcémie est plus marquée chez le pagétique que chez l'homme normal. Elle est interprétée comme *une chasse transitoire du calcium hors des cellules osseuses qui précède l'effet anti-ostéoclastique de la calcitonine.* Il est intéressant de noter que cet effet immédiat se produit au même temps que l'appel du calcium dans les cellules osseuses sous l'influence d'une injection de PTH, responsable d'une brève hypocalcémie (4 mg/l) qui précèdent l'hypercalcémie (PARSONS J.A. et coll., 1971).

Ainsi, chez ces pagétiques dont l'activité ostéoclastique est complètement inhibée par le Cl₂MDP, l'effet hypercalcémiant de la calcitonine serait démasqué. Pour vérifier cette hypothèse, il serait nécessaire de faire des prélèvements sanguins très précoces, dans les minutes qui suivent l'injection de SCT.

d) Effets du Cl₂MDP sur les autres paramètres biologiques du métabolisme phosphocalcique.

La calciurie diminue rapidement et intensément (- 50 %) sous Cl₂MDP. La chute est significative du premier au troisième mois puis la cal-

ciurie remonte progressivement dans les quatre groupes et n'atteint le niveau initial que dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. La réduction ne semble pas proportionnelle à la posologie de Cl_2MDP . Cette hypocalciurie maximum un mois après le début du Cl_2MDP puis décroissant régulièrement traduit probablement le **découplage** entre un efflux calcique bloqué précocément par l'inhibition de la résorption ostéoclastique et une accréction calcique réduite mais non bloquée par le Cl_2MDP . En effet, le Cl_2MDP réduit l'hyperactivité ostéoblastique pagétique mais ne déprime pas la calcification de l'ostéoïde.

Comme on l'a vu, la phosphorémie n'est pas modifiée sous traitement. **La iPTH reste globalement normale sous et après traitement.** La iPTH augmente sous Cl_2MDP chez quatre malades sur 35, l'élévation se produisant au troisième mois et se normalise à l'arrêt du traitement. Cette élévation survient chez un malade traité par 400 mg/jour, chez deux malades traités par 800 mg/jour et chez un traité par 1600 mg/jour. Nous n'avons aucune explication à proposer, mais il est possible que la supplémentation calcique (1 g/j) ait été prise irrégulièrement ou qu'elle ait été insuffisante bien que ces malades n'aient pas avant traitement une maladie de Paget particulièrement active. En revanche, l'influence de cette hyperparathyroïdisme transitoire est probable, car les trois premiers d'entre eux présentent en fin de traitement des taux d'hydroxyprolinurie qui sont les plus élevés de leur groupe. Seul la forte posologie (1600 mg/jour) semble avoir contrôlé la résorption osseuse chez ces malades avec PTH haute.

Il est tout à fait remarquable que le Cl_2MDP associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D ait permis la **normalisation de la PTH** chez trois des cinq pagétiques qui avaient des taux élevés avant traitement. La iPTH moyenne pour ces trois malades passe de 2750 pg/ml avant à 383 pg/ml après Cl_2MDP (administré à 800 mg/jour, 1600 mg/jour et 2400 mg/jour chez le troisième). Chez les deux autres pagétiques traités par 800 mg/jour, la iPTH s'élève légèrement sous traitement et redescend au niveau initial au sixième mois.

e) Comparaison des effets biologiques du Cl_2MDP administré seul et associé à une supplémentation vitamino-calcique.

1. Effet sur les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie.

Une comparaison globale des résultats obtenus dans les deux études est difficile car les posologies sont différentes.

12 malades ont été traités par 400 mg/jour de Cl₂MDP seul, quatre malades ont reçu 400 mg/jour de Cl₂MDP associé à une supplémentation en calcium (1 g de calcium élément par jour) et en vitamine D (8000 unités par jour de vitamine D₂). La réduction moyenne des phosphatases alcalines sous et après traitement est plus importante dans le groupe supplémenté que chez les pagétiques ayant reçu le Cl₂MDP seul (respectivement - 72 % à six mois contre - 43,5 % à six mois, - 62,5 % contre - 36 % à + 9 mois), mais les valeurs moyennes sont assez proches (7,7 UB/l contre 10,1 UB/l à six mois, 10,4 l contre 13,4 UB/l à + 9 mois). (figures 41 et 42).

La réduction de l'hydroxyprolinurie est voisine dans les deux groupes, avec une moyenne de 60 mg/g créat./jour en fin de traitement. Dans la période post-thérapeutique l'hydroxyprolinurie remonte chez les malades supplémentés alors qu'elle est stable chez les autres. Toutefois, le petit nombre de malades supplémentés (4) ne permet pas d'en tirer des conclusions définitives.

— les deux groupes de malades traités par 1600 mg/jour de Cl₂MDP sont plus intéressants à comparer car plus homogènes (12 pagétiques traités par Cl₂MDP seul, 10 malades supplémentés). La chute de l'hydroxyprolinurie est semblable dans les deux groupes pendant le traitement et dans les neuf mois qui suivent. En revanche, **la réduction des phosphatases alcalines est plus marquée chez les pagétiques supplémentés** : - 79,8 % contre - 69,7 %, moyenne à 6 mois $10,3 \pm 11$ UB/l contre $16,1 \pm 18,9$ UB/l, mais cette différence n'est pas significative ($p = 0,10$ pour les comparaisons de moyennes). La même différence de 10-15 % environ dans le pourcentage de réduction se maintient pendant toute la période post-thérapeutique (Figure 43).

Ainsi, le Cl₂MDP associé à une supplémentation en calcium et en vitamine D₂ est sensiblement plus efficace que le Cl₂MDP administré seul à posologie égale, mais la différence n'est pas significative sur les petits échantillons de malades traités dans chaque groupe.

2. Effet sur la fonction parathyroïdienne.

La supplémentation vitamino-calcique est efficace pour prévenir l'élévation de la PTH sous traitement puisque quatre pagétiques supplémentés sur 35 ayant initialement un taux normal de parathormone ont présenté une parathormone anormalement élevée entre le troisième et le sixième mois de traitement, contre 16 sur 23 pagétiques non supplémentés. De plus, la parathormone s'est normalisée sous Cl₂MDP et supplémentation chez trois malades sur 5 ayant initialement un taux élevé de parathormone. Dans les deux autres cas, il n'y a pas d'augmentation supplémentaire de la parathormone. Cette absence habituelle d'hyperparathyroïdisme secondaire lorsque les malades sont supplémentés avec calcium et vitamine D est probablement respon-

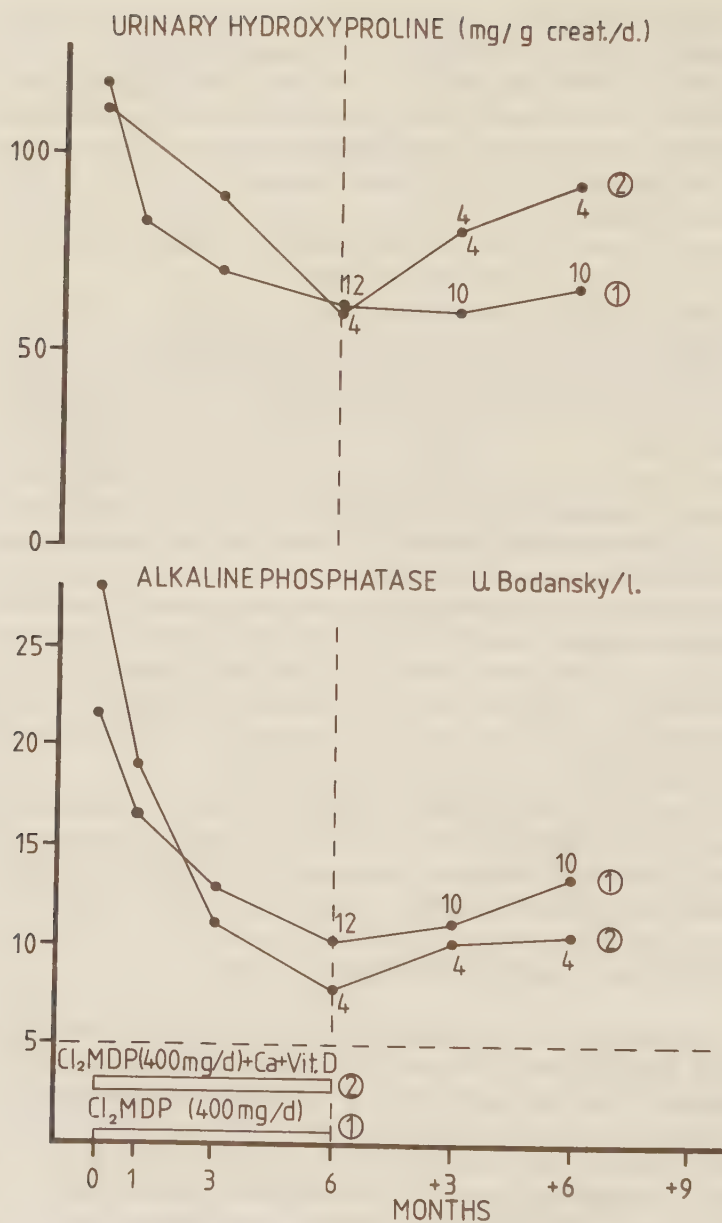


Figure 41 : Réductions comparées de l'hydroxyprolinurie et des phosphatases alcalines sériques chez des pagétiques traités par Cl₂MDP (400 mg/jour) avec ou sans supplémentation en calcium et en vitamine D.

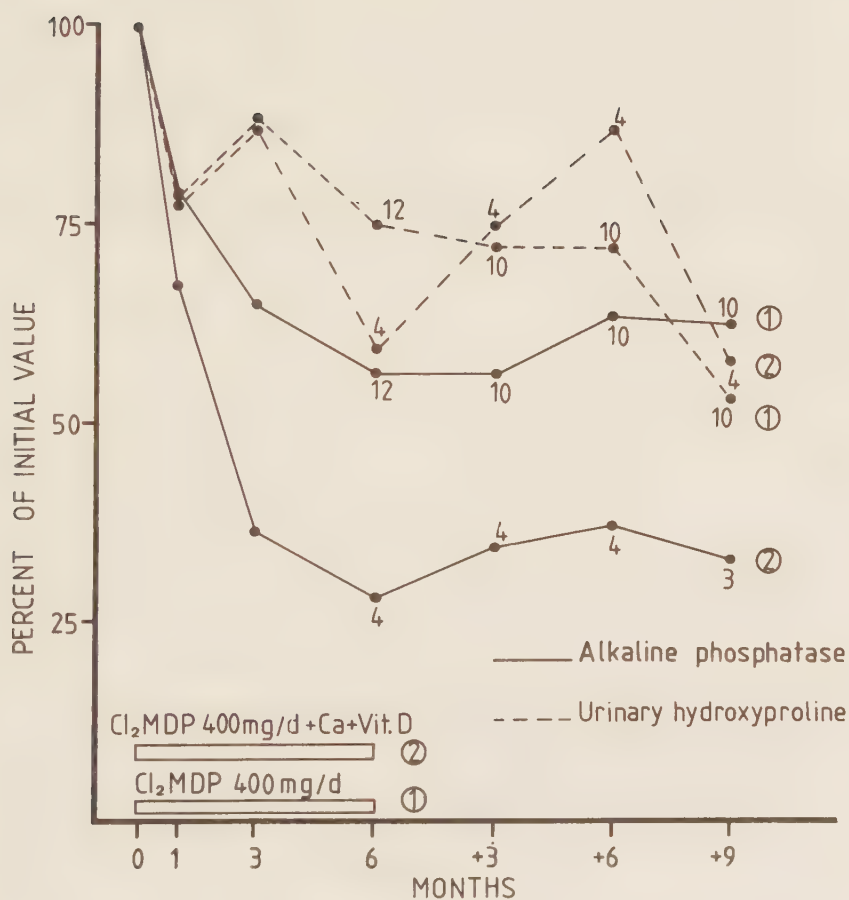


Figure 42 : Comparaison des réductions moyennes des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie chez des pagétiques traités par Cl₂MDP (400 mg /jour) avec ou sans supplémentation en calcium et en vitamine D.

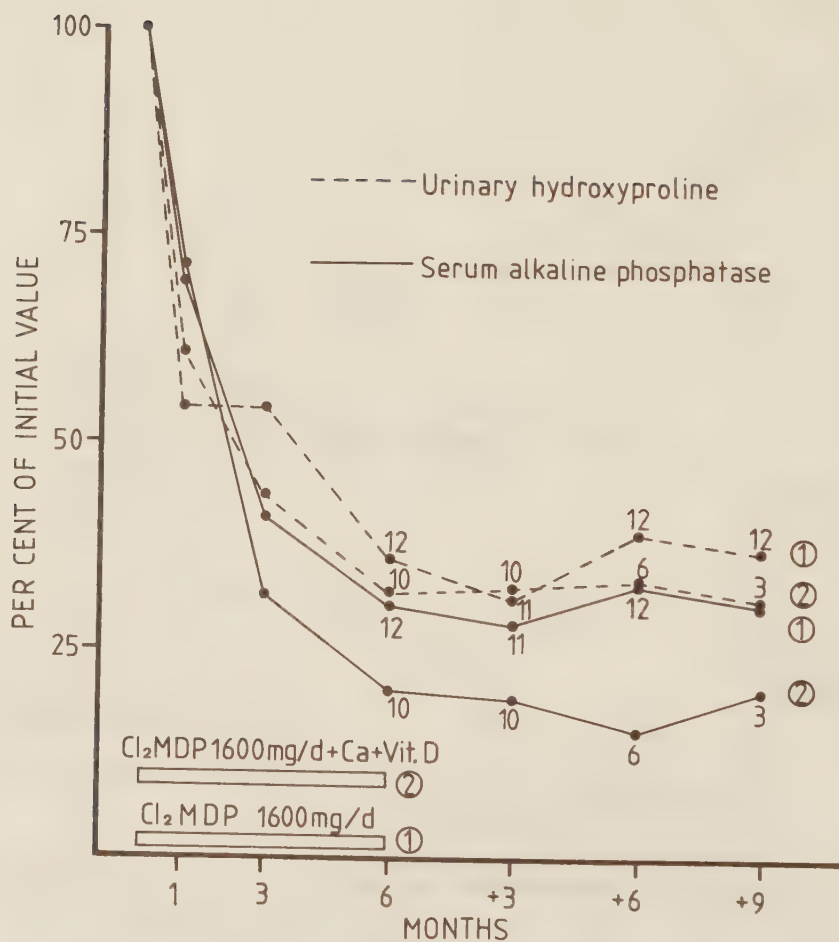


Figure 43 : Réduction moyenne comparée des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie chez 22 pagétiques traités par 1600 mg/jour de Cl_2MDP pendant 6 mois avec ou sans supplémentation en calcium et en vitamine D.

sable de la meilleure efficacité du Cl₂MDP dans ce groupe et renforce l'hypothèse pathogénique d'un hyperparathyroïdisme provoqué par la carence calcique relative chez les pagétiques traités. Étant donné que les pagétiques ne présentent pas de défaut de minéralisation, la normalisation de la fonction parathyroïdienne est logiquement due à la supplémentation calcique et à elle seule, mais ce fait demande à être confirmé par un protocole de traitement associant Cl₂MDP et calcium ou Cl₂MDP et vitamine D. Il est toutefois probable que la vitamine D facilite l'absorption calcique intestinale, souvent déficiente chez les malades âgés, et peut favoriser par ce biais le contrôle de la sécrétion parathyroïdienne.

IV. Les effets histologiques du Cl₂MDP.

a) En territoire pagétique.

1. Le volume trabéculaire osseux.

Comme dans l'étude précédente, il est peu modifié sous Cl₂MDP, les variations se faisant dans les deux sens de façon non significative.

2. Les paramètres de résorption.

Sous l'effet du traitement les surfaces de résorption et le nombre d'ostéoclastes sont réduits significativement, l'inhibition étant moins marquée avec la plus faible posologie. Globalement, ces deux paramètres sont normalisés en six mois chez un malade sur trois environ.

La comparaison des biopsies dans les deux études à posologies égales est faussée, car lorsque le Cl₂MDP était administré seul la deuxième biopsie était pratiquée au 100^{ème} jour du traitement, alors qu'elles ont été pratiquées au bout des six mois de traitement chez les pagétiques supplémentés. La pratique de biopsies relativement précoces dans la première étude était nécessaire pour s'assurer de l'absence d'inhibition de la minéralisation osseuse sous Cl₂MDP.

Toutefois, la réduction des surfaces de résorption et du nombre d'ostéoclastes est comparable dans les deux études après 400 mg/jour de Cl₂MDP, alors qu'elle est beaucoup plus marquée sous 1600 mg/jour lorsque les pagétiques sont supplémentés.

3. Les paramètres ostéoides.

Le Cl₂MDP entraîne une réduction des surfaces et du volume ostéoi-
de aux trois fortes posologies. A la posologie la plus forte, on observe aussi
une réduction significative de l'indice d'épaisseur de l'ostéoi-
de.

Les modifications histologiques observées à 400 mg/jour et 1600
mg/jour sont tout à fait semblables à celles des pagétiques non supplémentés.

La vitesse de calcification est réduite sous traitement mais n'est ja-
mais anormalement déprimée, même après 2400 mg/jour de Cl₂MDP.

*Au total, les modifications histologiques constatées au sixième mois
dans cette étude confirment l'effet favorable du Cl₂MDP sur la résorption
ostéoclastique en territoire pagétique avec parallèlement une réduction de
l'hyperactivité ostéoblastique. L'effet est obtenu aux quatre posologies et ne
s'accompagne jamais d'ostéomalacie.*

b) En territoire osseux non pagétique.

Une comparaison des résultats avec l'étude précédente est déli-
cate car sur les 9 pagétiques dont les biopsies avant et après sont correctement
interprétables, deux seulement ont été traitées par 400 mg/jour de Cl₂MDP
et un par 1600 mg/jour.

1. Le volume trabéculaire osseux.

Les résultats sont comparables à ceux de l'étude précédente : globa-
lement, les six mois de traitement entraîne un gain d'os, mais l'augmentation
du volume trabéculaire osseux est moins nette. Ainsi, sur deux des trois pagé-
tiques ayant un volume trabéculaire osseux inférieur au seuil fracturaire, le
volume trabéculaire osseux augmente sous Cl₂MDP mais un seul est à plus de
14 % après traitement.

2. La résorption ostéoclastique.

Les surfaces de résorption et le nombre d'ostéoclastes sont réduits
par les trois fortes posologies et augmentent légèrement chez les deux pagéti-
ques traités par 400 mg/jour. A titre d'exemple, la réduction moyenne des
surfaces de résorption et du nombre d'ostéoclastes sont respectivement de
- 52 % et - 44 % chez les 5 pagétiques traités par 800 mg/jour et supplémentés,
alors qu'ils augmentent de 36,5 % et 42 % respectivement chez les trois pagé-

tiques traités par 1600 mg/jour et non supplémentés. Il faut voir là la traduction histologique de la fonction parathyroïdienne normale chez les pagétiques supplémentés.

3. Les paramètres ostéoïdes.

Dans l'ensemble, le volume ostéoïde est réduit sous traitement sauf à 400 mg par jour alors que les surfaces ostéoïdes et l'indice d'épaisseur varient peu. La vitesse de calcification est freinée lorsqu'elle était haute avant traitement et reste normale chez les autres.

Les résultats contrastent avec ceux de l'étude précédente, où sous l'effet du Cl_2MDP administré seul il existait une augmentation des paramètres ostéoïdes, probablement en raison de la stimulation parathyroïdienne.

En conclusion, le Cl_2MDP associé à une supplémentation vitamino-calcique entraîne en os non pagétique une augmentation du volume trabéculaire osseux discrète et non significative mais traduisant la persistance d'une activité ostéoblastique correcte alors que les paramètres de résorption sont freinés.

L'absence de signes d'hyperremodelage sous Cl_2MDP confirme ainsi l'absence d'hyperparathyroïdisme secondaire lorsque les pagétiques sont supplémentés en calcium et vitamine D.

V. Effets osseux du Cl_2MDP en microscopie électronique.

C. ALEXANDRE a pu observer en microscopie électronique les cellules osseuses des biopsies faites chez les pagétiques avant et après Cl_2MDP (ALEXANDRE C.M. et coll., 1980 b). Cette étude a porté sur 12 biopsies prélevées en territoire pagétique avant traitement et sur 13 biopsies après Cl_2MDP , en territoire pagétique et non pagétique.

Les biopsies préthérapeutiques ont toutes été faites en territoire pagétique et les inclusions filamenteuses caractéristiques, évoquant les nucléocapsides des paramyxovirus sont retrouvées dans le noyau et le cytoplasme des ostéoclastes sur toutes les biopsies.

Après traitement, par 400 et 800 mg/jour pendant six mois, les ostéoblastes sont tantôt plats sans signe d'activité, tantôt cubiques avec des signes morphologiques d'activité. Les ostéoclastes sont au contact de l'os, avec une bordure en brosse normale et présentent des signes d'activité au niveau du cytoplasme (nombreux organites). En revanche, sur les 140 noyaux analysés, un seul contient une inclusion "virus like", chez un pagétique traité par 400 mg par jour.

Après traitement par 1600 et 2400 mg/jour pendant six mois, les ostéoblastes sont plats, apparemment moins actifs. Les ostéoclastes sont beaucoup moins nombreux qu'avant traitement et présentent des signes de dégénérescence : ils sont détachés de l'os, avec un cytoplasme déserté dont les mitochondries contiennent des calcifications. Les noyaux sont moins nombreux, et sur les 43 analysés aucun ne contient d'inclusion filamenteuse.

La disparition de ces inclusions qui sont actuellement impliquées dans l'étiologie de la maladie de Paget rend compte de l'efficacité du traitement et de son effet rémanent prolongé. Le mécanisme exact de cette action est incertain mais confirme l'existence d'un point d'impact cellulaire du Cl_2MDP . (ALEXANDRE C.M. et coll., 1980 b). Des études complémentaires sur ce point sont en cours.

L'étude portant sur 39 pagétiques traités pendant six mois par le Cl_2MDP à une posologie de 400 à 2400 mg/jour suivant les malades, confirme l'efficacité de ce traitement sur les signes cliniques, biologiques et histologiques de la maladie de Paget. Cette amélioration ne s'accompagne d'aucun effet indésirable clinique ou biologique avec un recul de plus de trois ans pour les premiers malades traités.

L'hyperparathyroïdisme secondaire fréquemment observé lorsque le Cl_2MDP est administré seul ne se produit pas chez la plupart des malades lorsqu'on adjoint au traitement une supplémentation en calcium et en vitamine D₂. Les résultats préliminaires du nouveau protocole de traitement actuellement en cours semble indiquer que la supplémentation en calcium suffit à prévenir l'élévation de la parathormone et du 1-25 dihydroxyvitamine D₃. Inversement, on assiste parfois à une montée de la parathormone et du 1-25 dihydroxyvitamine D₃ lorsque les pagétiques sont traités par Cl_2MDP (1600 mg par jour) et vitamine D₂ (8000 unités) et cette élévation est contrôlée par l'adjonction de calcium (1 g par jour). Ces faits montrent clairement que la suppression de l'efflux calcique osseux sous l'influence du Cl_2MDP et la carence calcique relative des pagétiques sont à l'origine de l'hyperparathyroïdisme transitoire sous traitement.

PLACE DU Cl_2 MDP DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

A. COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC CEUX RELEVES DANS LA LITTERATURE.

A la suite de notre première étude pilote, le Cl_2 MDP a été testé dans la maladie de Paget par l'équipe du Professeur R.G.G. RUSSELL à Sheffield (Angleterre). Deux publications (DOUGLAS D.L. et coll., 1980 a et b) font état des résultats obtenus que nous comparerons aux nôtres.

35 pagétiques ont été traités pendant six mois mais les résultats biologiques ne sont complets que pour 23 d'entre eux, 10 traités par 800 mg/jour et 13 par 1600 mg/jour.

Les auteurs confirment la bonne tolérance clinique du produit, un seul malade ayant présenté une diarrhée. De même, la tolérance biologique est satisfaisante puisque l'hémogramme, le ionogramme plasmatique et les transaminases ne sont pas modifiés. En revanche, il existe une élévation légère mais significative de la lacticodeshydrogénase qui n'a pas été contrôlée dans nos deux études.

La réduction des douleurs est obtenue chez 30 pagétiques sur 32, la mobilité est accrue chez les 15 malades initialement handicapés. Deux malades présentaient une compression médullaire en rapport avec une atteinte vertébrale pagétique. La paraparésie disparaît sous traitement dans les deux cas, avec chez l'un deux une myélographie lipiodolée montrant la levée du blocage après Cl_2 MDP administré 7 mois à la dose de 1600 mg/jour. De même, le traitement a fait régresser une compression du nerf médian en rapport avec une atteinte pagétique du radius. Les auteurs confirment l'inefficacité du Cl_2 MDP sur les surdités d'origine pagétique. Un malade ayant présenté une fracture traumatique du fémur a consolidé dans les délais normaux.

La chute des phosphatases alcalines apparaît particulièrement rapide puisqu'elle atteint - 50 % en quatre semaines (- 30,5 % à un mois dans notre étude chez les 12 pagétiques traités par 1600 mg/jour). En fin de traitement, les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie sont normales ou légèrement supérieures à la limite supérieure de la normale chez tous les malades sauf un. Ces effets apparaissent sensiblement plus favorables que les nôtres puisque 9 malades sur 12 traités par 1600 mg avaient un tel résultat à l'issue du traitement dans la première étude. De même, la chute de la calciurie est très importante, atteignant - 70 % à deux mois.

Les auteurs constatent une élévation de la iPTH sous traitement, qui s'accompagne d'une chute significative de la calcémie (mais dans des limites normales), d'une baisse de la phosphorémie et d'une chute de 25 % du rapport TRP/filtration glomérulaire, alors que la phosphaturie reste normale. L'hyperparathyroïdisme induit par le Cl_2MDP semble moins intense que dans notre étude puisque la iPTH moyenne double au deuxième mois alors qu'elle quadruple du troisième au sixième mois chez nos pagétiques. Cette différence est probablement liée aux habitudes alimentaires différentes dans les deux pays, la nourriture anglo-saxonne étant plus riche en laitages, et explique peut-être la chute plus importante des paramètres biologiques.

La surveillance post-thérapeutique ne porte que sur 9 malades à + 6 mois et 4 à + 9 mois mais confirme l'effet rémanent prolongé du Cl_2MDP .

Il est intéressant de noter que les résultats sont aussi favorables à 800 qu'à 1600 mg/jour. Les résultats indiquent une réduction des phosphatases alcalines d'autant plus importante que la maladie est active, ce que nous n'avons pas retrouvé.

En conclusion, les résultats rapportés sur un nombre restreint de malades avec un recul post-thérapeutique plus limité vont dans le même sens que les nôtres et confirment l'existence d'une réaction hyperparathyroïdienne lorsque le Cl_2MDP est administré seul. Par ailleurs, la dose de 800 mg/jour apparaît aussi efficace que 1600 mg/jour.

B. EFFETS COMPARES DU Cl_2MDP ET DES AUTRES DIPHOSPHONATES.

Deux autres diphosphonates sont actuellement employés dans le traitement de la maladie de Paget : l'EHDP commercialisé en Italie (Etidron®) et aux USA, en Grande Bretagne, en Suisse, au Canada (Didronel®) et dont l'emploi bénéficie d'un recul de dix ans, et l'APD qui n'a fait l'objet que d'une seule expérimentation conduite à Leiden par le Professeur O.L.M. BIJVOET.

I. Comparaison du Cl_2MDP et de l'EHDP dans la maladie de Paget.

Depuis la première publication (SMITH R. et coll., 1971) faisant état de la réduction des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie chez quatre pagétiques traités trois mois par l'EHDP à la dose de 20 mg/kg/jour (soit environ 1600 mg/jour), de nombreuses études ont confirmé l'efficacité de l'EHDP dans cette maladie (ALTMAN R.D. et coll., 1973 - KHAIRI M.R. A. et coll., 1974 - RUSSELL R.G.G. et coll., 1974). Les études plus récentes

ont permis de mieux préciser le retentissement osseux de l'EHDP, l'effet respectif des différentes posologies et l'évolution post-thérapeutique.

Deux études en double aveugle contre placebo ont montré une réduction significative des douleurs pagétiques avec un effet plus favorable des faibles posologies (2,5 mg/kg/jour et 5 mg/kg/jour) que des fortes doses (10 et 20 mg/kg/jour). (KHAIRI M.R.A. et coll., 1977 b - CANFIELD R. et coll., 1977). L'EHDP a permis la régression de trois paraplégies d'origine pagétique (ALEXANDRE C. et coll., 1979 b). L'effet biologique est manifestement fonction de la posologie : la réduction des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie est d'environ - 50 % avec 5 mg/kg/jour, de - 60 à 70 % avec 20 mg/kg/jour d'EHP (ALTMAN R.D. et coll., 1973 - JOHNSTON C.C. et coll., 1980). La poursuite du traitement à la même posologie au-delà de six mois n'améliore pas les résultats (KHAIRI M.R.A. et coll., 1977 a). Sous 20 mg/kg/jour, on observe une élévation de la iPTH pendant la durée du traitement, probablement en raison du blocage de l'efflux calcique osseux et de l'hyperphosphorémie due à l'inhibition de l'excrétion urinaire du phosphore par l'EHDP. Inversement, la iPTH n'augmente généralement pas sous 5 mg/kg/jour d'EHDP (ALEXANDRE C., 1977). La recrudescence des douleurs parfois notée avec l'usage des fortes posologies, ainsi que la survenue de fractures spontanées trouve son explication dans l'analyse des biopsies osseuses après traitement : *l'EHDP à forte posologie entraîne une hyperostéïdose* déjà signalée par RUSSELL (RUSSELL R.G.G. et coll., 1974) *qui s'accompagne d'un effondrement de la vitesse de calcification* (MEUNIER P. et coll., 1975 a).

Par son effet dépresseur de la minéralisation osseuse, l'EHDP induit ainsi une véritable ostéomalacie en territoire osseux non pagétique à forte posologie (20 mg/kg/jour et même 10 mg/kg/jour).

Finalement, la seule posologie préconisée par tous les auteurs est de 5 mg/kg/jour. Même à cette dose, l'EHDP entraîne une réduction significative de la vitesse de calcification en os non pagétique qui chute de $0,71 \pm 0,15 \mu/j$ à $0,51 \pm 0,22 \mu/j$ chez 14 pagétiques (JOHNSTON C.C. et coll., 1980), de $0,70 \pm 0,13 \mu/j$ à $0,46 \pm 0,25 \mu/j$ dans une étude portant sur 13 pagétiques traités à 5 mg/kg/jour, biopsiés en os non pagétique avant et après six mois de traitement. (ALEXANDRE C. et coll., 1980 a). Ces valeurs sont nettement pathologiques mais il est possible que la vitesse de calcification se normalise dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. Sur 4 biopsies en os non pagétique faites 3 mois après arrêt de l'EHDP administré à la dose de 5 mg/kg/jour, la vitesse de calcification est comparable aux valeurs avant traitement (ALEXANDRE C. et coll., 1980 a) mais le petit nombre de cas ne permet pas d'affirmer que l'inhibition de la minéralisation est toujours réversible en trois mois.

La dépression de la minéralisation sous EHDP contrastant avec l'absence d'inhibition du Cl_2MDP alors que tous deux inhibent la croissance des cristaux d'hydroxyapatite in vitro, reste mystérieuse. Comme on l'a vu, l'EHPD entraîne in vitro l'accumulation des protéoglycans sous forme d'agré-gas qui inhibent la précipitation de phosphates de calcium. Cette propriété de l'EHPD pourrait expliquer l'effet ostéomalaciant (FLEISCH H., 1980).

Ainsi, *les effets biologiques et histologiques de l'EHPD sont fonction de la posologie*. A la dose de 5 mg/kg/jour, la seule recommandable, il entraîne en six mois une amélioration clinique chez la moitié des pagétiques et une amélioration biologique de l'ordre de 50 % pour les phosphatases alcalines, de 40 % pour l'hydroxyprolinurie. Cet effet est nettement moins puissant que celui observé avec le Cl_2MDP . De plus, dans une étude portant sur 40 pagétiques traités pendant six mois par 5 mg/kg/jour d'EHPD et suivis avec un recul de 52 mois en moyenne, 15 % seulement des malades ne nécessitent pas de retraitement, 55 % doivent être traités par périodes de six mois tous les ans et chez 30 % d'entre eux la posologie a dû être augmentée à 20 mg/kg/jour, l'EHPD étant alors administré pendant un mois tous les quatre mois pour éviter une dépression prolongée de la minéralisation (SIRIS E.S. et coll., 1980 a).

Récemment, la Procter and Gamble Company a entrepris une étude comparative des résultats cliniques, biologiques et histologiques obtenus avec le Cl_2MDP et avec l'EHPD en rassemblant les résultats des différentes équipes où ces produits ont été expérimentés. La comparaison statistique a été faite dose par dose dans trois groupes :

- 5 mg/kg/jour d'EHPD ou de Cl_2MDP (soit 400 mg/jour),
- 10 mg/kg/jour d'EHPD ou de Cl_2MDP (soit 800 mg/jour),
- 20 mg/kg/jour d'EHPD ou de Cl_2MDP (soit 1600 mg/jour).

Cette étude confirme :

qu'une posologie de 20 mg/kg/jour d'EHPD, malgré les bons résultats biochimiques qu'elle procure, n'est pas recommandable en raison de l'augmentation du tissu ostéoïde dont l'épaisseur double et de l'effondrement de la vitesse de calcification en territoire pagétique et non pagétique après trois mois de traitement. D'autres études ont montré que le défaut de minéralisation est moins important mais reste fréquent à la posologie de 10 mg/kg/jour qui doit donc aussi être abandonnée.

qu'à la posologie de 5 mg/kg/jour, les résultats sont moins favorables avec l'EHPD qu'avec le Cl_2MDP à la même dose : 56 % des malades sont améliorés cliniquement contre 67 % sous Cl_2MDP . La réduction des phosphatases alcalines est plus lente et moins importante que sous Cl_2MDP avec supplémentation (- 11 % à un mois, - 27 % à trois mois et - 51 % à six mois avec l'EHPD

contre - 33 %, - 64 % et - 72 % respectivement avec le Cl₂MDP). La réduction de l'hydroxyprolinurie est plus rapide avec le Cl₂MDP mais la réduction en fin de traitement est comparable avec les deux produits (- 3 % à un mois, - 47 % à trois mois et - 53 % à six mois sous EHDP contre - 38 %, - 29 %, et - 51 % avec le Cl₂MDP). Histologiquement, la réduction des surfaces de résorption et du nombre d'ostéoclastes n'est pas significativement différente avec les deux diphosphonates à faible posologie, mais le volume ostéoïde et l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde augmentent sous EHDP en territoire pagétique et non pagétique alors qu'ils ont plutôt tendance à diminuer sous Cl₂MDP. Enfin, comme nous l'avons vu, la vitesse de calcification est nettement déprimée en os non pagétique sous EHDP, alors qu'on n'observe jamais d'inhibition de la minéralisation sous Cl₂MDP.

- Il n'a pas été fait de comparaison entre la posologie de 5 mg/kg/jour d'EHDP et les autres posologies utilisables de Cl₂MDP : 800 mg, 1600 mg et 2400 mg/jour. Toutefois, les résultats de cette étude montrent clairement que les effets cliniques et biochimiques sont fonction de la posologie du Cl₂MDP, et il est évident que les fortes posologies de Cl₂MDP donneront de meilleurs résultats que la dose de 5 mg/kg/jour d'EHDP.

Signalons enfin que l'association d'EHDP (7.5 mg/kg/jour) et de calcitonine a été préconisée (HOSKING X.J. et coll., 1975 - BIJVOET O.L.M. et coll., 1978 a). Elle permettrait un meilleur effet biologique que l'EHDP seul, sans effet déprimeur de la minéralisation. Cette étude est à considérer avec réserves, car elle ne comporte pas de comparaison statistique avec une série de pagétiques traités par EHDP seul. D'autre part, elle n'empêche pas la rechute dans la moitié des cas, et l'adjonction de calcitonine supprime le bénéfice d'un traitement oral et peu onéreux.

En conclusion, le Cl₂MDP est plus puissant et agit plus rapidement que l'EHDP, sur les signes cliniques et biochimiques de la maladie de Paget. Il est plus sûr d'emploi que l'EHDP car il n'existe pas de risque d'ostéomalacie en cas de surdosage ou d'absorption intestinale augmentée du Cl₂MDP. En revanche, il sera probablement plus cher que l'EHDP (environ deux fois plus) et son emploi nécessite probablement une supplémentation calcique.

II. Comparaison du Cl₂MDP et de l'APD dans la maladie de Paget.

Depuis sa première publication faisant état de deux pagétiques traités pendant 15 jours par l'APD (BIJVOET O.L.M. et coll., 1978 b), BIJVOET a traité 76 pagétiques par l'APD à la dose de 250 à 500 mg/jour pendant trois à huit mois. L'APD entraîne une réduction rapide des symptômes cliniques et

biologiques. La chute des phosphatases alcalines semble plus rapide et plus prononcé qu'avec le Cl₂MDP, ce qui confirme les données expérimentales indiquant un effet antiostéoclastique de l'APD plus puissant que celui du Cl₂MDP à dose équimolaire. Contrairement à ses premiers résultats (FRIJLINK W. et coll., 1979 b) BIJVOET note une élévation fréquente de la iPTH sous traitement, relevant probablement du même mécanisme qu'avec le Cl₂MDP (BIJVOET O.L.M. et coll., 1980 a). L'APD possède lui aussi un effet rémanent puisque trois mois après l'arrêt 11 malades rechutaient alors que 38 sur 49 étaient en rémission (BIJVOET O.L.M. et coll., 1980 b). Toutefois, nous restons réservé sur la justification de l'emploi de l'APD dans la maladie de Paget pour deux raisons :

- la dépression de la minéralisation ne survient expérimentalement qu'avec des doses largement supérieures à celles utilisées chez l'homme, mais ce fait demande à être confirmé histologiquement quand on sait la variabilité de l'absorption intestinale des diphosphonates. Ainsi, parmi les 4 échecs du traitement, *deux pagétiques présentaient une ostéomalacie prolongée* empêchant la reprise d'un traitement malgré la rechute biologique (BIJVOET O.L.M., 1980). Par ailleurs, les dix biopsies réalisées après six mois de traitement n'ont pas fait l'objet d'une mesure de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde, et la vitesse de calcification n'a pas pu être mesurée du fait de l'absence de double marquage par la tétracycline (FRIJLINK W.B. et coll., 1979 a). Seules les variations du volume ostéoïde ont été appréciées or, une réduction des surfaces ostéoïdes avec accroissement d'épaisseur des bordures ostéoïdes peut fort bien laisser un volume ostéoïde non accru ou même réduit alors même qu'il y a bien eu induction d'une ostéomalacie.

- la prise d'APD provoque régulièrement 3 à 5 jours après le début du traitement *une hyperthermie transitoire autour de 39°* accompagnée d'une lymphopénie que BIJVOET interprète comme le reflet d'une stimulation immunitaire sous l'effet de l'APD (BIJVOET O.L.M. et coll., 1980 a). Il est indispensable de vérifier formellement l'absence de toxicité hématologique, de même que l'absence de toxicité digestive, avant de conseiller l'utilisation de ce diphosphonate dans une maladie qui ne met pas en jeu le pronostic vital, hormis les rares cas de dégénérescence sarcomateuse.

III. Effets comparés du Cl₂MDP et de la calcitonine dans la maladie de Paget.

La calcitonine dont le taux sérique est normal dans la maladie de Paget (KANIS J.M. et coll., 1977), est utilisée à doses pharmacologiques dans le traitement de cette maladie depuis 1968 (BIJVOET O.L.M. et coll.,

1968). Trois types de calcitonine sont utilisables : la calcitonine porcine extractive (PCT) (Calcitar[®]), la calcitonine synthétique de Saumon (SCT) (Cal-syn[®]) et la calcitonine synthétique humaine (HCT) non encore commercialisée en France, dont l'efficacité est comparable aux posologies utilisées.

Sous l'effet de la calcitonine les douleurs osseuses des pagétiques sont généralement rapidement réduites dans les premières semaines du traitement et l'effet antalgique est souvent prolongé. Les compressions médullaires peuvent parfois régresser sous traitement prolongé à forte posologie. La surdité n'est pas influencée par la calcitonine (GRIMALDI P.M.G.B. et coll., 1975 SOLOMON L.R. et coll., 1977). Plusieurs auteurs ont signalé la possibilité d'amélioration radiologique de la trame osseuse (BOYLE F.M. et coll., 1974), et surtout d'une régression des lésions ostéolytiques avec arrêt du front de résorption osseuse (EVANS I.M.A. et coll., 1977) et remplissage des aires de résorption endocorticales (NAGANT de DEUXCHAISNES C. et coll., 1977).

Biologiquement, la calcitonine permet d'obtenir une réduction d'environ 50 % des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie en trois à six mois, quel que soit le type de calcitonine utilisé. ***La poursuite du traitement donne lieu à trois types de réponse :***

une *normalisation biologique*, éventualité rare qui s'observe surtout dans les Paget localisés et peu actifs où les taux initiaux de phosphatases alcalines et d'hydroxyprolinurie n'excèdent pas deux fois la normale (SINGER F.R., 1977).

un *plateau*, la réduction des paramètres à 50 % de leur taux initial pouvant persister pendant des années si la calcitonine est poursuivie (EVANS I.M.A. et coll., 1977). même après augmentation de la posologie (SINGER F.R. et coll., 1980),

... un *échappement*, avec remontée des chiffres qui atteignent à nouveau leur valeur initiale, alors que la rechute clinique est parfois retardée de plusieurs mois (EVANS I.M.A. et coll., 1980).

Histologiquement, la calcitonine entraîne en os pagétique une réduction des paramètres de résorption et du nombre d'ostéoblastes ce qui témoigne de l'effet dépressur de la calcitonine sur la natalité des unités multicellulaires de remodelage. L'hyperactivité ostéoclastique n'est toutefois que partiellement réduite, les ostéoclastes restant anormalement nombreux après traitement (SINGER F.R. et coll., 1977). L'injection de calcitonine provoque dans l'heure qui suit une rétraction de la bordure en brosse des ostéoclastes accompagnée de modifications fonctionnelles du cytoplasme (HOLTROP M.E. et coll., 1974) mais l'étude en microscopie électronique des biopsies prélevées 6 à 24 heures après l'injection de calcitonine chez des pagétiques *traités depuis plusieurs mois* ne montre pas de modification profonde

de la structure des ostéoclastes dont les inclusions filamenteuses "virus-like" persistent constamment (REDEL A. et coll., 1975).

La médiocre efficacité biologique de la calcitonine, et la survenue fréquente d'un échappement sous traitement ont conduit à discuter trois mécanismes possibles :

— *la possibilité d'un hyperparathyroïdisme secondaire*, puisque chaque injection de calcitonine provoque une hypocalcémie transitoire qui induit une hypersécrétion de parathormone. En fait, la réponse parathyroïdienne à l'injection de calcitonine reste identique après trois et même douze mois de traitement (BURCKHARDT P.M. et coll., 1973) et l'on ne peut donc pas parler d'hyperfonctionnement chronique induit par le traitement ou autonomisé. Les résultats obtenus par M.C. CHAPUY vont dans le même sens puisque la parathormone, la calcémie, et la phosphorémie de base ne sont pas significativement différentes chez 15 pagétiques avant et après traitement par la Calcitonine Synthétique de Saumon (SCT) pendant un à trois mois. (CHAPUY M.C. et coll., 1980 a). Cependant, dans cette étude la chute de la calcémie et l'élévation de la parathormone 6 heures après injection de SCT sont significativement réduites après traitement, les variations de ces deux paramètres restant significativement corrélées. Toutefois, ZIEGLER constate sur 4 des 5 biopsies osseuses faites en os non pagétique, une augmentation du remodelage osseux par rapport aux biopsies préthérapeutiques (ZIEGLER R. et coll., 1977). Ces modifications reflètent probablement *les traces cumulées de chaque décharge parathyroïdienne*, comme nous l'avons observé après traitement par le Cl_2MDP sans supplémentation. Etant donné que les pagétiques présentant un hyperparathyroïdisme induit par le Cl_2MDP conservaient une réponse biologique satisfaisante, ce mécanisme ne peut pas expliquer à lui seul le phénomène d'échappement.

— *la deuxième cause invoquée est la production d'anticorps*, qui survient chez 60 % des malades traités à la calcitonine synthétique de Porc (PCT). (WALLACH S. et coll., 1973) chez 50 % environ des pagétiques sous Calcitonine Synthétique de Saumon (SCT) (SINGER F.R. et AHRNE COLLIER I., 1977), et qui a même été signalé sous Calcitonine Synthétique Humaine (HCT) (DIETRICH F.M. et coll., 1979), bien que cette dernière éventualité soit exceptionnelle. La signification de ces anticorps, dont l'apparition ne dépend pas de la posologie de calcitonine, est très discutée. Pour certains, les anticorps sont rarement la cause de résistance au traitement (WOODHOUSE N.J.Y. et coll., 1977), alors que SINGER a montré que le sérum d'un pagétique résistant à la calcitonine inactivait la réponse hypocalcémique à la SCT chez le rat (SINGER F.R. et coll., 1972 a). Sur 94 pagétiques traités à la SCT, 24 sont devenus résistants en cours de traitement : cette résistance s'accompagne d'un taux d'anticorps supérieur au 1/1500ème chez 21, 3 malades

seulement présentant une résistance sans anticorps. Par ailleurs, un taux d'anticorps élevé ne se rencontre jamais chez les malades répondants (SINGER F.R. et HADDAD J.G., 1980). Pour MARTIN, les anticorps sont responsables de la perte de l'effet hypocalcémiant au cours du test à la SCT mais n'empêchent pas l'effet chronique de la calcitonine sur les unités multicellulaires du remodelage osseux, et la résistance doit être définie uniquement comme un retour des phosphatases alcalines aux valeurs initiales malgré la poursuite du traitement (MARTIN T.J., 1980).

la dernière hypothèse, la plus séduisante, fait suite à la démonstration du caractère transitoire de l'inhibition de la résorption osseuse in vitro par la calcitonine (WENER J.A. et coll., 1972). Cet échappement correspond à une diminution rapide et importante du nombre de récepteurs osseux à la calcitonine lorsque l'os est exposé chroniquement à la calcitonine (WRIGHT D.R. et coll., 1976). De même, lorsqu'elles sont préalablement incubées en présence de calcitonine puis rincées, des cellules tumorales riches en récepteurs à la calcitonine montrent une réponse (jugée sur l'activité en AMP cyclique) beaucoup plus faible lorsqu'elles sont à nouveau exposées à la calcitonine (MARTIN T.J. et coll., 1977). *Cette modulation par la calcitonine du nombre et/ou de l'affinité pour ses propres récepteurs* dans les tissus cibles, phénomène déjà mis en évidence avec d'autres hormones, est la seule hypothèse pouvant rendre compte actuellement de l'absence de supériorité de la HCT par rapport à la SCT et à la PCT.

Quoiqu'il en soit, quelle est la place respective de la calcitonine et du Cl₂MDP ?

Si l'on exclue les faibles doses, inférieurs à 20 unités par jour, manifestement inefficaces (BOUVIER M. et coll., 1975 - RENIER J.C. et coll., 1975), la calcitonine quel que soit le type employé procure une sédation des douleurs chez la plupart des pagétiques. L'injection deux fois par semaine de 0,5 mg de Calcitonine synthétique Humaine (HCT) ou d'une dose équivalente d'une autre calcitonine pendant six mois à un an semble permettre d'obtenir un effet antalgique prolongé, même six mois après l'arrêt du traitement (MAC INTYRE I. et coll., 1980), alors même que la rechute biologique est habituelle. Cette attitude nous paraît discutable car un taux élevé des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie traduit la reprise de l'hyperremodelage anarchique du tissu osseux pagétique avec ses deux conséquences, l'hypertrophie et la fragilité osseuse qui conduiront inéluctablement à la rechute clinique. Inversement, lorsque le but du traitement est de faire régresser une lésion radiologique ostéolytique d'un os long ou une ostéoporose circonscrite, la calcitonine trouve une bonne indication (NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et coll., 1980 b), à la condition que les injections soient quotidiennes et le

traitement prolongé pendant un ou même deux ans (MAC INTYRE I. et coll., 1980). Quant aux complications neurologiques, elles sont beaucoup plus sensibles au Cl₂MDP qu'à la calcitonine comme nous l'avons vu.

En définitive, *l'avantage de la calcitonine réside dans son innocuité prouvée avec un recul de 12 ans*, alors que la bonne tolérance lointaine du Cl₂MDP demande à être confirmée sur une population plus large, au cours d'études multicentriques. D'un autre côté, un *traitement par la calcitonine comporte des inconvénients notables* :

les injections fréquentes, quotidiennes pour avoir l'efficacité maximum, par voie sous cutanée ou intra-musculaire, pendant une durée très longue — pratiquement illimitée — représentent une véritable servitude pour une affection chronique.

la tolérance est souvent médiocre puisque chez 20 à 30 % des malades des effets secondaires surviennent dans l'heure qui suit l'injection, même avec la HCT : flash, nausées, moins fréquemment vomissements et diarrhées nécessitant parfois l'interruption du traitement.

un tel traitement est très onéreux : à titre d'exemple, un traitement d'un an par le Calcitar[®] à raison d'une injection à 160 UI. tous les jours pendant trois mois puis trois fois par semaine pendant neuf mois coûte plus de 15 000 francs.

enfin et surtout le contrôle médiocre des deux paramètres qui caractérisent biologiquement la maladie, la rechute survenant dès l'arrêt du traitement, ainsi que l'existence de résistances totales dans 25 % des cas nous paraissent des arguments majeurs pour préférer l'emploi du Cl₂MDP, thérapeutique orale, régulièrement efficace et douée d'un effet rémanent très prolongé.

IV. Les autres traitements de la maladie de Paget.

a) *La mithramycine.*

Il s'agit d'un antibiotique extrait du streptomyces plicatus doué de propriétés cytotoxiques, par inhibition de la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN), et utilisé à ce titre dans le traitement des tumeurs testiculaires à la dose de 25 µg/kg/jour. Son effet antiostéoclastique majeur l'a fait proposer dans le traitement de la maladie de Paget (RYAN W.G. et coll., 1969).

A la dose de 15 à 25 µg/kg et par perfusion à raison de dix perfusions en 10 à 15 jours, on obtient une chute rapide (en 10 jours) des

douleurs, des phosphatases alcalines et de l'hydroxyprolinurie (- 60 % environ). Cet effet spectaculaire se renforce souvent dans les deux mois qui suivent avec une chute des phosphatases alcalines de - 75 % (RYAN W.G. et SCHWARTZ T.B., 1980), mais la rechute est habituelle passé ce délai (NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et KRANE S.M., 1973 a). En raison de cet effet transitoire, on a proposé d'administrer la mithramycine sous forme d'une perfusion toutes les trois semaines pendant plusieurs mois. La mithramycine semble donner de bons résultats dans les algies rebelles (HADJIPAVLOU A.G. et coll., 1977) et dans les hypercalcémies d'immobilisation chez les pagétiques en raison de son effet hypocalcémiant majeur.

Toutefois, hormis ces indications bien particulières et assez rares, l'usage de la mithramycine comme traitement au long cours de la maladie de Paget nous semble très discutable : les signes d'intolérance sont fréquents en cours de traitement, la toxicité rénale et plaquettaire ne sont pas négligeables, et surtout la mithramycine possède une importante toxicité hépatique, avec une élévation des transaminases et des LDH qui atteignent souvent 10 fois les taux normaux (RYAN W.B. et SCHWARTZ T.B., 1980). Enfin, sur les 150 pagétiques traités depuis 1969, RYAN a constaté un lymphosarcome généralisé avec envahissement sanguin quelques mois après le traitement, et deux cas de leucémies lymphoïdes chroniques survenues trois et six ans après traitement par la mithramycine. Ces trois malades n'avaient reçu qu'une série de dix perfusions. L'auteur pense qu'il ne s'agit que d'une coïncidence (RYAN W.G. et SCHWARTZ T.B., à paraître), mais ces constatations incitent à la prudence.

b) Les traitements mineurs.

Le glucagon, qui agirait en stimulant la production de calcitonine a été proposé en perfusion de 2 à 8 mg/jour pendant 5 jours, (HADJIPAVLOU A.G. et coll., 1977), mais ses effets secondaires sont importants (poussée tensionnelle, troubles digestifs) et son efficacité reste à prouver.

L'acide acétyl-salicylique à la dose considérable de 6 à 10 g/jour fait baisser les phosphatases alcalines et l'hydroxyprolinurie des pagétiques (NAGANT DE DEUXCHAISNES C. et KRANE S.M., 1973 b). De même, l'Indométhacine aux doses habituelles réduit légèrement les phosphatases alcalines, bien que les taux de prostaglandine E soient normaux chez les pagétiques (BARAN D.T. et coll., 1979).

Quoiqu'il en soit, l'efficacité très discrète de ces produits aux posologies cliniquement possibles n'est pas comparable avec l'effet anti-ostéoclastique puissant du Cl₂MDP.

Ainsi, le ^{99m}Tc MDP nous paraît être un progrès dans le traitement de la maladie osseuse de Paget. Les études à venir devront s'efforcer de préciser la meilleure posologie en fonction peut être de l'extension et de l'activité de la maladie et devront vérifier l'absence de toxicité à long terme, notamment sur les lignées sanguines. Lorsqu'il sera commercialisé, le thérapeute disposera pour la première fois d'un traitement oral efficace, bien toléré, sans effet secondaire osseux et doué d'un effet rémanent prolongé sur les signes cliniques et biologiques de cette maladie.

*

CHAPITRE III

**LE Cl_2 MDP DANS LE TRAITEMENT
DES HYPERCALCEMIES.**

L'effet inhibiteur puissant du Cl_2MDP sur la résorption osseuse, quelle qu'en soit la cause, rend d'emblée logique son essai d'utilisation dans le traitement des hypercalcémies relevant d'une résorption osseuse accrue.

La compréhension de la physiopathologie des hypercalcémies en général et des mécanismes impliqués dans chaque étiologie a beaucoup progressé au cours de ces dix dernières années. Aussi, nous rappellerons l'état actuel des connaissances sur ce sujet afin de mieux justifier les indications du Cl_2MDP dans cette pathologie.

A. PHYSIOPATHOLOGIE DES HYPERCALCEMIES.

I. Le maintien de l'homéostasie calcique et ses perturbations.

La concentration plasmatique du calcium reflète l'équilibre dynamique existant entre les ions calcium et phosphore des liquides extracellulaires et la concentration de ces ions dans les deux autres compartiments majeurs du calcium : la cellule, compartiment quantitativement faible mais où le calcium est impliqué dans de nombreuses activités biochimiques, et le squelette, principal réservoir du calcium.

Les échanges calciques sont réglés par l'os, le rein et l'intestin, chacun possédant des mécanismes propres pour le transport du calcium. Ils sont toutefois essentiellement contrôlés par les hormones du calcium, notamment la parathormone et le $1,25$ dihydroxycholecalciférol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) qui permettent de couvrir les besoins en calcium sans perturbation du calcium sérique (PEACOCK M., 1980), et assurent une mobilisation normale du calcium et du phosphore à partir de l'os.

a) Rôle de l'os dans les hypercalcémies.

Une hypercalcémie d'origine osseuse est généralement associée à une résorption osseuse accrue. Toutefois, ces deux paramètres ne sont pas toujours étroitement liés, et un exemple typique d'hyperrésorption sans hypercalcémie d'accompagnement est la maladie osseuse de Paget où l'hyperos-

téoclastose est considérable (voir p. 85). De même, le turn over et la résorption osseuse sont généralement plus élevés dans l'hyperthyroïdie que dans l'hyperparathyroïdie primitive, alors que la calcémie y est habituellement moins élevée. MYERS avait déjà souligné la différence existant entre la balance calcique, bilan des entrées et sorties du calcium de l'organisme, reflétant les échanges calciques de l'os qui contient 99 % du calcium, et l'équilibre calcique plasmatique (MYERS W.P.L., 1962). Par exemple, ce dernier peut être corrigé par un traitement adéquat alors que persiste une balance calcique négative au cours de l'ostéolyse métastatique.

Enfin, l'hypercalcémie des hyperparathyroïdies primitives peut s'accompagner d'un turn over osseux élevé, normal ou même bas (WILDE L.D. et coll., 1973) et d'une balance calcique élevée normale ou basse (LAFERTY F.W. et coll., 1963). Cela suggère d'emblée que d'autres facteurs que l'hyper-résorption interviennent dans la physiopathologie de l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primitive, en particulier les effets intestinaux et rénaux, directs ou indirects, de la parathormone. *En fait, plus que le taux absolu de la résorption, c'est la vitesse de son accroissement et son découplage par rapport à une accréation osseuse non proportionnellement accrue qui sont responsables des hypercalcémies d'origine osseuse.* Ainsi, en s'appuyant sur les nombreux exemples montrant que la calcémie peut varier indépendamment de la résorption et du turn over d'une part, et de la balance calcique d'autre part, PARFITT propose un système cohérent et distingue (PARFITT A.M., 1979) :

- le système homéostatique basé sur l'équilibre sang-os au niveau des surfaces inactives de l'interface os-moëlle. Ces surfaces sont tapissées de cellules aplaties (RASMUSSEN H. et BORDIER P., 1974) et l'importance des échanges ioniques au niveau de cette phase osseuse a été récemment précisée (NEUMANN W.F. et coll., 1980). La perturbation de ce système homéostatique rend compte des hypercalcémies "équilibrées" qui s'accompagnent d'un turn over et d'une balance calcique très variables. L'hypercalcémie peut se maintenir de façon prolongée sans perte calcique par l'os.

- le système du remaniement osseux qui reflète le turn over osseux, où la résorption est couplée à une formation consécutive. Lorsque ce couplage est rompu, avec résorption largement prédominante, l'efflux calcique de l'os est augmenté mais l'hypercalcémie n'apparaît que lorsque les possibilités d'élimination par le rein sont débordées. Ces hypercalcémies "déséquilibrées", par dérèglement du système de remaniement osseux s'accompagnent toujours d'une résorption excessive mais surtout en cours d'accroissement et sans hyperaccréation compensatrice, et d'une balance calcique négative. Les hypercalcémies par ostéolyse métastatique relèvent typiquement de ce mécanisme (PARFITT A.M., 1979).

Il est important de garder dans l'esprit ces notions pour interpréter les effets présumés d'un traitement anti-ostéoclastique sur la calcémie.

b) Rôle du rein dans les hypercalcémies.

Le rôle du rein qui réabsorbe normalement 97 % du calcium filtré est fondamental dans le maintien de la calcémie.

1. *Une réabsorption tubulaire accrue* sous l'influence d'une sécrétion exagérée de PTH peut être le seul facteur augmentant la calcémie dans certaines hyperparathyroïdies modérées (PEACOCK M. et coll., 1969).

En-dehors de toute élévation de la PTH, une réabsorption calcique accrue par le tubule rénal est habituelle dans les hypercalcémies, quelqu'en soit la cause (PARFITT A.M., 1979). En effet, calcium et sodium sont probablement réabsorbés compétitivement au niveau du tubule rénal (WALSLER M., 1961) et la déplétion sodée qui accompagne généralement les hypercalcémies sévères (PARSONS V., 1980) favorise une réabsorption accrue de calcium.

2. Qu'elle soit préexistante ou induite par l'hypercalcémie, *l'insuffisance rénale*, attestée par la chute de la filtration glomérulaire est le plus souvent un facteur d'aggravation de l'hypercalcémie (KANIS J.A. et coll., 1980). Toutefois, dans le cas d'une hypercalcémie "équilibrée", le développement d'une insuffisance rénale peut réduire l'hypercalcémie par les effets combinés de l'hyperphosphorémie et d'une réduction de la synthèse en 1-25 (OH)₂ D₃ (HAUSSLER M.R. et Mc CAIN T.A., 1977 - PARFITT A.M., 1979).

3. *Le rôle de la vitamine D et de ses métabolites sur le rein* est controversé mais le 1 α OH vitamine D₃ et de 1-25 (OH)₂ D₃ semblent pouvoir augmenter la réabsorption tubulaire du calcium par un mécanisme indépendant de la PTH (HEYBURN P.J. et PEACOCK M., 1977).

c) Rôle de l'intestin dans les hypercalcémies.

L'augmentation du transport actif du calcium à travers la muqueuse intestinale résulte d'une sécrétion accrue en 1-25 (OH)₂ D₃ ou d'un apport exogène exagéré en vitamine D et peut se rencontrer dans divers états pathologiques : intoxication par la vitamine D, sarcoïdose (PAPAPOULOS S.E. et coll., 1979), hyperparathyroïdie primitive avec taux élevé de 1-25 (OH)₂ D₃ (HAUSSLER M.R. et Mc CAIN T.A., 1977). Il en résulte une augmentation du pool calcique mais qui ne peut pas à elle seule induire une hypercalcémie sévère, sauf en cas de défaillance rénale.

Ainsi, *quatre facteurs peuvent intervenir dans le développement d'une hypercalcémie* :

- une absorption intestinale de calcium accrue liée le plus souvent à un taux anormalement élevé de 1,25 (OH) $_2$ D $_3$;
- une augmentation de la réabsorption tubulaire calcique ;
- une diminution de la filtration glomérulaire ;
- et surtout, une augmentation de l'efflux calcique osseux par rapport à l'accrétion calcique, c'est-à-dire du delta instantané entre le calcium mobilisé et le calcium déposé sur le tissu osseux.

En fait, les trois premiers facteurs ne peuvent pas induire isolément une hypercalcémie, dont les mécanismes sont toujours mixtes, impliquant deux ou plusieurs facteurs (Tableau XXIII). Comme on peut le constater, une hyperrésorption osseuse ou tout au moins un efflux calcique osseux supérieur à l'influx calcique est impliqué le plus souvent et justifie l'emploi d'un agent réducteur de l'activité ostéoclastique globale tel le Cl $_2$ MDP dans des hypercalcémies d'étiologies variées.

Etiologie	Réabsorption tubulaire	Résorption osseuse	Absorption intestinale	Insuffisance rénale
Hyperparathyroïdie primitive	+ + +	+ ou + + ou +	+ +	-
Intoxication à la vitamine D	+ + +	+	+ +	+
Syndrome du lait et des alcalines	+ +	—	+ +	+
Néoplasme sans métastase osseuse	?	+ + +	?	+
Métastases osseuses et myélome	=	+ + +	—	+
Sarcoïdose	=	+ ou + +	+ +	+ +
Hypercalcémie d'immobilisation	=	+ + +	=	=

Tableau XXIII : Physiopathologie de l'hypercalcémie (d'après KANIS J.A. et coll. 1980)

Les mécanismes responsables dans le maintien ou de l'hypercalcémie sont indiqués :

- +++ mécanisme principal ++ mécanisme habituel + mécanisme occasionnel
 — mécanisme inhabituel = : mécanisme rarement en cause

II. Les mécanismes de la résorption osseuse au cours des hypercalcémies malignes.

C'est dans cette étiologie que les concepts de la résorption osseuse pathologique ont le plus évolué au cours de ces dernières années. Nous rappellerons brièvement les mécanismes physiologiques de la résorption puis nous envisagerons les notions récentes sur la résorption osseuse au cours des affections malignes.

a) Les mécanismes physiologiques de la résorption osseuse.

Les cellules en cause sont les ostéoclastes qui exercent une résorption active au niveau de leur bordure en brosse, faite de digitations du cytoplasme en contact étroit avec le tissu osseux. Les ostéocytes interviennent dans le métabolisme phosphocalcique essentiellement par leur rôle dans les échanges entre l'os et les liquides extra-cellulaires, mais sans dégradation importante de la matière protéique périostéocytaire dans la plupart des cas.

Le mécanisme biochimique de la résorption osseuse est en grande partie inconnu. Toutefois, les activateurs de la résorption provoquent généralement une augmentation de la production d'acides, d'enzymes lysosomiales et de protéinases. Les modifications locales du pH sont probablement importantes. (IBBOTSON K.J. et coll., 1980).

Le couplage entre la dissociation du minéral osseux et la dégradation du collagène prête à discussion (VAES G., 1968 - BONUCCI E., 1974) mais il semble que la dissolution partielle des cristaux sous l'effet de phosphatases acides soit l'étape préalable avant la dégradation de la matière osseuse par les collagénases. Les ostéoclastes sont incapables de résorber le tissu ostéoïde non minéralisé.

b) La résorption osseuse au cours des hypercalcémies malignes.

1. Stimulation de la résorption par une substance PTH-like.

Depuis la description initiale de GUTMANN rapportant le cas d'un cancer bronchique avec hypercalcémie sans métastase osseuse (GUTMANN A.B. et coll., 1936) de nombreuses publications ont fait état de la sécrétion par une tumeur non parathyroïdienne d'une substance à activité PTH-like (RODMAN J.S. et SHERWOOD L.M., 1978). Si la production possible d'une hormone parathyroïdienne ectopique ou d'une peptide analogue par certaines tumeurs (surtout broncho-pulmonaires et rénales) fait peu de doutes, la structure exacte du polypeptide en cause et la fréquence d'un tel mécanisme dans les hypercalcémies malignes restent obscures (SINGER F.R. et coll., 1979).

2. Rôle de l'ostéoclast activating factor (O.A.F.) dans le myélome et les autres types d'hypercalcémies malignes.

Peu après la mise en évidence d'une résorption osseuse par des lymphocytes normaux, mais activés, produisant une lymphokine (HORTON J.E. et coll., 1972) MUNDY montre l'existence chez des malades porteurs d'un myélome d'un facteur humoral capable de stimuler les ostéoclastes en culture (MUNDY G.R. et coll., 1974 b). Cet osteoclast activating factor sécrété par les plasmocytes malins est identique à l'ostéoclast activating factor produit par les lymphocytes T et B normaux mais activés (MUNDY G.R. et coll., 1974 a) et peut être produit par certains lymphocytes et par le lymphome de BURKITT, associé à une ostéolyse de voisinage (MUNDY G.R. et coll., 1974 a).

L'osteoclast activating factor a été en partie purifié : il s'agit d'une lymphokine, peptide migrant avec les alpha 2 globulines et stimulant la résorption osseuse à des doses de 0,1 à 500 ng/ml. Une stimulation demi-maximale est obtenue à 1 ng/ml (LUBEN R.A., 1978).

Par ailleurs, la production d'osteoclast activating factor par les lymphocytes activés nécessite la coopération des monocytes : sous l'influence des lymphocytes activés les monocytes synthétisent des prostaglandines qui permettent à leur tour la synthèse d'osteoclast activating factor par les lymphocytes (YONEDA T. et MUNDY G.R., 1979 a et b) (Figure 44).

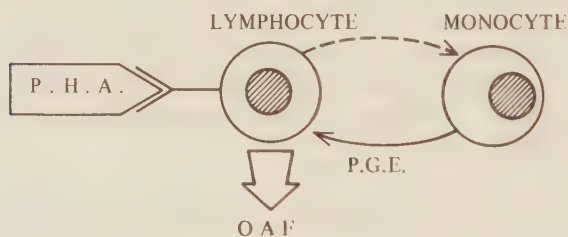


Figure 44 : Production d'ostéoclast activating factor par les lymphocytes activés en coopération avec les monocytes.
 P.G.E. : prostaglandine E.
 O.A.F. : osteoclast activating factor.
 P.H.A. : phytohémagglutinine.

Récemment, il a été montré sur des os en culture que les monocytes pouvaient induire une résorption osseuse par activation des ostéoclastes. (DOMINGUEZ J.H. et MUNDY G.R., 1979) et que cette action est inhibée par le phosphate (6×10^{-3} M), le cortisol (10^{-6} M) et la calcitonine (50 mU/ml). Par ailleurs cette activation des ostéoclastes par les monocytes est inhi-

bée par l'Indométhacine (10^{-5} M), suggérant une médiation par les prostaglandines (DOMINGUEZ J.H. et MUNDY G.R., 1980).

Un mécanisme analogue peut probablement intervenir dans la stimulation des ostéoclastes par les cellules tumorales (MUNDY G.R. et coll., 1980).

3. La résorption osseuse directement induite par des cellules tumorales et par les monocytes.

Sur des cultures d'os acellulaire (les cellules étant détruites par radiations d'ultra-violets) une résorption osseuse attestée par la libération de Ca^{45} et d'hydroxyproline tritiée est observée lorsque l'os est en présence de cellules tumorales provenant de cancer du sein (EILON G. et MUNDY G.R., 1978) ou en présence de monocytes (MUNDY G.R. et coll., 1977).

Ce mécanisme pourrait intervenir dans la pathogénie des hypercalcémies survenant au cours des tumeurs solides avec métastases osseuses.

Toutefois, si la résorption osseuse directe par les monocytes, véritables précurseurs des ostéoclastes, se conçoit bien, la résorption osseuse directe par des cellules tumorales est plus difficile à admettre. Les conditions et le caractère unique de cette expérience obligent à certaines réserves.

4. Le rôle des prostaglandines.

4.1. Prostaglandines et résorption osseuse.

Depuis la découverte de l'effet stimulant des prostaglandines sur la résorption de l'os en culture tissulaire (KLEIN D.C. et RAISZ L.G., 1970), de nombreuses prostaglandines ont été testées (MARTIN T.J. et PARTRIDGE N.C., 1980) : la prostaglandine E2 est la plus puissante, mais la prostanoïde labile et la prostacycline sont aussi capables d'induire une résorption osseuse. Récemment, une nouvelle classe de prostaglandines, les leucotriènes, aussi dérivées de l'acide arachidonique, s'est montrée active sur l'os (BORGEAT P. et SAMUELSSON B., 1979).

Cependant, l'existence de prostaglandines circulantes dans le plasma pouvant induire une résorption osseuse n'est pas prouvée (BELIEL O.M. et coll., 1973) et il s'agit plus probablement d'un phénomène local. Le problème est donc de déterminer quelles sont les prostaglandines produites par les cellules osseuses, ostéoclastes et ostéoblastes, et susceptibles d'intervenir in vivo. Ainsi, une production de prostacycline par l'os foetal de rat a pu être mise en évidence (RAISZ L.G. et coll., 1979).

4.2. *Prostaglandines et métastases osseuses.*

4.2.1. Le rôle des prostaglandines dans la pathogénie des hypercalcémies malignes s'appuie essentiellement sur les modèles de tumeurs animales : ainsi le fibrosarcome de souris HSDM produit de larges quantités de PGE₂ in vitro et in vivo (TASHJIAN A.H. et coll., 1972) et l'hypercalcémie qu'il induit est prévenue par l'indométhacine. Toutefois, le métabolite responsable de la résorption osseuse n'est pas clairement déterminé.

4.2.2. Chez l'homme, une augmentation de PGE₂ chez des patients atteints d'hypercalcémie maligne a été mis en évidence (ROBERTSON R.P. et BAYLINK D., 1975) mais à des taux plasmatiques discutables. Par contre, SEYBERTH a montré une élévation significative du principal métabolite des prostaglandines E dans l'urine (PGEM) sur une large population de malades porteurs de métastases osseuses avec hypercalcémie, alors que l'élévation est faible dans le groupe des tumeurs solides sans hypercalcémie et que le taux est normal dans les hypercalcémies liées à une hyperparathyroïdie primitive ou à une hémopathie (SEYBERTH H.W. et coll., 1975). Cette corrélation est confirmée par l'efficacité de l'aspirine (1,8 à 4,8 g/j) et de l'indométhacine qui réduit parallèlement l'hypercalcémie et l'excrétion urinaire de P.G.E.M. dans le premier groupe. (SEYBERTH H.W. et coll., 1978).

L'effet de l'aspirine sur l'hypercalcémie est généralement décevant (COOMBES R.C. et coll., 1976) mais la sensibilité de la cyclo-oxygénase à l'aspirine est variable suivant les tissus, et la concentration d'aspirine présente in situ est probablement insuffisante.

4.2.3. Par ailleurs, les preuves s'accumulent pour un rôle des prostaglandines dans l'ostéolyse et l'hypercalcémie induite par les tumeurs humaines, notamment du sein (POWLES T.J. et coll., 1976 a - BENNETT A. et coll., 1977) et du rein (MARTIN T.J. et ALTKINS D., 1979).

Des fragments de ces tumeurs cultivés en présence de tissu osseux permettent de distinguer deux groupes : des tumeurs qui induisent une résorption osseuse avec production de prostaglandines proviennent de malades qui développent des métastases osseuses, alors que dans un deuxième groupe les malades dont la tumeur n'avait pas d'activité ostéolytique in vitro n'ont pas présenté de métastases osseuses dans les trois ans qui suivirent (POWLES T.J. et coll., 1976 a - BENNETT A. et coll., 1977 - MARTIN T.J. et PARTRIDGE N.C., 1980) mais on ne connaît pas les résultats à long terme.

D'autre part, la prostaglandine E₂ et l'O.A.F. provoquent sur les ostéoclastes les mêmes modifications ultra-structurales en microscopie électronique que la PTH et le 1-25 (OH)₂ D₃ (HOLTROP M.E. et RAISZ L.G., 1979).

Enfin, EILON et MUNDY ont montré récemment que l'oestradiol pouvait stimuler la résorption osseuse induite par certains cancers mammaires, avec sécrétion concomittente probable de prostaglandines par cette tumeur. Cela pourrait rendre compte de l'hypercalcémie parfois rencontrée lors du traitement des cancers du sein avec métastases osseuses par les oestrogènes (EILON G. et MUNDY G.R., 1980).

5. La chemoattraction cellulaire sur les surfaces osseuses.

La labilité et la faible concentration de ces médiateurs de la résorption suppose une action locale : or il est prouvé expérimentalement que l'os en culture activé par la PTH ou les prostaglandines attire fortement les cellules néoplasiques (ORR W. et coll., 1979) et les monocytes (MUNDY G.R. et coll., 1978 b). Cette chemo-attraction de ces cellules par l'os serait induite par un fragment de collagénase (type I) libéré lors de la résorption et serait proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux (MUNDY G.R. et coll., 1980). C'est le mécanisme qui permettrait aux cellules tumorales "osteotropes" de traverser les capillaires sinusoides de la moëlle osseuse et de s'accoller à l'endhoste où elles prolifèrent et pourraient induire une résorption osseuse.

c) Etude synthétique de la résorption osseuse pathologique.

Justification de l'emploi du Cl₂MDP. (Figures 45 et 46)

1. Stimulation ostéoclastique et résorption osseuse.

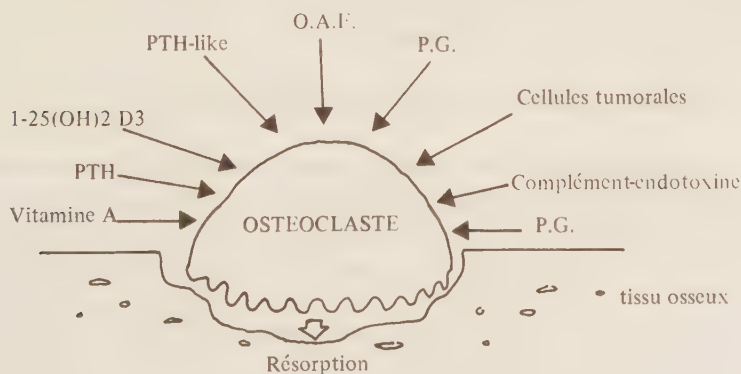


Figure 45 : Stimulation de l'activité ostéoclastique
OAF : osteoclast activating factor
P.G. : prostaglandines

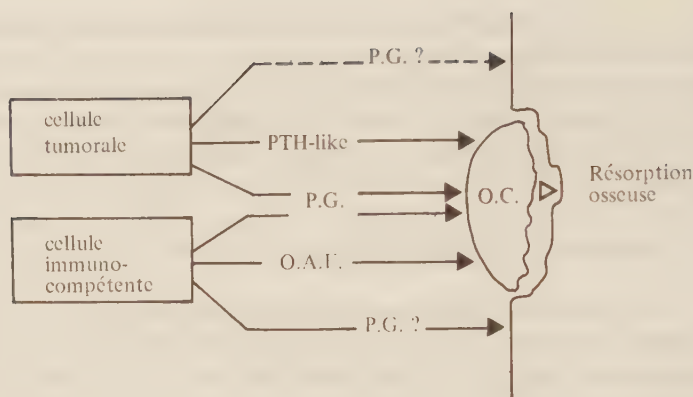


Figure 46 : Stimulation ostéoclastique pathologique et résorption osseuse directe.

P.G. : prostaglandine
 O.A.F. : osteoclast activating factor
 O.C. : ostéoclaste

La mise en évidence de ces médiateurs de la résorption osseuse pathologique et la diversité des mécanismes impliqués ne doit pas faire perdre de vue que *l'ostéoclast reste presque toujours l'intermédiaire obligé de la résorption*, le seul dont la responsabilité in vivo soit indiscutable. Mis à part le cas très particulier d'une possible résorption osseuse directe par les cellules tumorales, dont le rôle in vivo reste à préciser, les médiateurs agissent tous en stimulant les ostéoclastes, qu'il s'agisse de l'osteoclast activating factor, de la prostaglandine E, de la "PTH-like", ou même des cellules tumorales et des lymphomonocytes dans la plupart des cas.

2. Place de ces mécanismes dans les hypercalcémies malignes.

Les hypercalcémies malignes peuvent se répartir en trois groupes :

– *les tumeurs solides avec métastases osseuses* (70 % des hypercalcémies malignes) dominées par les formes ostéolytiques. Les formes condensantes et mixtes sont moins fréquentes et rarement hypercalcémiantes (VIGNON G. et coll., 1971 et 1977). L'étiologie est dominée par les cancers du sein (RA-VAULT P.P. et coll., 1964), suivis par les cancers bronchopulmonaires et rénaux. Dans le cas du cancer du sein, l'hypercalcémie semble toujours liée à des métastases osseuses, qu'elles soient latentes ou patentes (GALASKO C.S. et BURN J.J., 1971). C'est dans ce groupe que tous les mécanismes de la résorption peuvent être impliqués, mis à part la stimulation ostéoclastique par l'osteoclast activating factor.

– *Les tumeurs solides sans métastases osseuses* (10 % des hypercalcémies malignes) dont les étiologies les plus fréquentes sont le cancer du poumon, du rein et du pancréas. C'est dans ce groupe, le moins fréquent, que l'on discute le rôle d'un médiateur humoral sécrété par la tumeur : PTH-like, prostaglandines, ou d'autres médiateurs non encore identifiés.

– *Les hémopathies malignes* (30 % des hypercalcémies malignes), qu'il s'agisse du myélome ou de certains lymphomes. La résorption ostéoclastique pourrait être médiée par l'osteoclast activating factor.

3. Justification de l'emploi du Cl_2MDP dans les hypercalcémies.

3.1. Cl_2MDP et hypercalcémies malignes.

Celles-ci représentent plus de 50 % des hypercalcémies (MYERS W. P.L., 1960).

Comme on l'a vu, *le Cl_2MDP prévient la résorption osseuse induite par une tumeur de WALKER in vitro et in vivo* (JUNG A. et coll., 1979 a et b - JUNG A. et coll., 1980) *et inhibe complètement la résorption induite par la prostaglandine E2 et par l'osteoclast activating factor* (SPIRO T.P. et MUNDY G.R., 1980).

Par ailleurs, la prostaglandine E2 stimule la résorption en activant la production par l'os des enzymes lysosomiales (EILON G. et RAISZ L.G., 1978) dont on sait qu'elles sont fortement inhibées par le Cl_2MDP (FELIX R. et coll., 1976 - FELIX R. et FLEISCH H., 1979).

Au total, le Cl_2MDP semble pouvoir inhiber la résorption osseuse quelqu'en soit le mécanisme :

- par son action antiostéoclastique,
- par l'inhibition directe de la dissolution des apatites, phase préalable à toute résorption osseuse.

C'est pourquoi nous avons testé l'efficacité du Cl_2MDP comparée à celle d'un placebo (lactose) chez huit malades présentant une hypercalcémie due à des métastases osseuses lors d'un essai en double-insu randomisé avec cross-over contre placebo.

3.2. Le Cl_2MDP dans les autres hypercalcémies.

L'utilisation du Cl_2MDP , éventuellement associé à une thérapeutique complémentaire, est légitime dans toutes les étiologies comportant une ostéolyse accrue. Comme on l'a vu, beaucoup d'étiologies sont impliquées. En pratique, les indications sont relativement restreintes :

– *l'hyperparathyroïdie primitive et tertiaire* est justiciable d'une exérèse chirurgicale, mais le Cl_2MDP peut être envisagé dans les cas inopérables ou comme traitement d'attente, pouvant agir sur la composante osseuse de l'hypercalcémie qui, nous l'avons vu plus haut, est loin d'être seule en cause.

– *l'hyperthyroïdie* est une cause non exceptionnelle d'hypercalcémie (TOMLINSON S., 1980) et là aussi, le Cl_2MDP représente peut être un traitement utile pour freiner l'ostéolyse parfois considérable des hyperthyroïdiens (MEUNIER P.J. et coll., 1972) en attendant les effets du traitement spécifique, chirurgical ou médical.

– *la sarcoidose* comporte des formes avec ostéolyse importante, parfois géodique pseudo-myélomateuses (BOUVIER M. et coll., 1972) et comporte une hypercalcémie dans 10 à 15 % des cas environ, classiquement attribuée à une hypersensibilité à la vitamine D. Il a été récemment démontré que cette hypercalcémie est liée à une élévation isolée de la 1-25 dihydroxyvitamine D_3 (PAPAPOULOS S.E. et coll., 1979 - BELL N.H. et coll., 1979) et que cette anomalie du métabolisme de la vitamine D existe aussi chez les sarcoidosiques normocalcémiques (STERN P.H. et coll., 1980). A côté de la cortisone qui réduit efficacement l'hypercalcémie (ANDERSON J. et coll., 1954) en réduisant de façon concomittente l'absorption intestinale de calcium et le taux plasmatique de 1-25 $(\text{OH})_2 \text{D}_3$ chez ces malades (ZERWEKH J.E. et coll., 1980), le Cl_2MDP pourrait être une thérapeutique intéressante pour prévenir les lésions ostéolytiques. En effet, WEISBRODE a bien montré que *l'hypercalcémie induite par la vitamine D est bloquée in vivo par le Cl_2MDP* (WEISBRODE S. et coll., 1977). De même, le Cl_2MDP à faible concentration ($6 \times 10^{-5} \text{ M}$) inhibe complètement la résorption osseuse induite par le 1-25 dihydroxyvitamine D_3 en culture de tissus, alors que le blocage de la résorption par l'EHDP nécessite des concentrations deux fois plus fortes (GEBAUER U. et FLEISCH H., 1980).

– *l'intoxication à la vitamine D* se rencontre chez l'adulte au cours du traitement par la vitamine D des hypoparathyroïdies idiopathiques ou post-chirurgicales et des pseudo-hypoparathyroïdies. Chez ces malades, le traitement par la vitamine D ou l'un de ces métabolites entraîne souvent des épisodes d'hypercalcémie, probablement en raison des anomalies complexes du métabolisme de la vitamine D, en l'absence d'une sécrétion normale de PTH (LUND B. et coll., 1980 b - GONZALEZ-VILLAPANDO C. et coll., 1980 - ASKNES L. et AARSKOG D., 1980). La cortisone permet généralement de réduire l'hypercalcémie (VERNER J.V. et coll., 1958 - HEYBURN P.J. et coll., 1979 b). Toutefois, en raison de la demi-vie très longue de la vitamine D (deux mois environ), l'hypercalcémie peut persister plusieurs semaines après l'arrêt du produit en cause, et là aussi, le Cl_2MDP pourrait avoir un rôle protecteur sur l'ostéolyse s'ajoutant au traitement par la cortisone.

enfin, le traitement des rares cas *d'hypercalcémies d'immobilisation* devraient logiquement faire appel au Cl_2MDP , car nous verrons que le Cl_2MDP est capable de freiner l'ostéolyse des paraplégiques (chapitre IV).

En pratique, parmi les hypercalcémies d'origine non maligne, le Cl_2MDP n'a été actuellement expérimenté que dans l'hyperparathyroïdie primitive et nous ferons état des résultats obtenus et publiés dans la littérature.

B. EFFETS DU Cl_2MDP SUR LES HYPERCALCEMIES D'ORIGINE METASTATIQUE.

I. Malades et posologie.

Il s'agit d'une étude en double aveugle en cross over contre placebo portant sur huit malades présentant une hypercalcémie d'origine métastatique suivis à la Clinique de Rhumatologie (Professeur G. VIGNON et Professeur P.J. MEUNIER) de l'hôpital E. Herriot (LYON). Les 8 malades présentaient des métastases osseuses évidentes radiologiquement, une calcémie supérieure à 110 mg/l, et un pronostic de survie supérieur à 2 mois. Aucun n'avait été traité par la Mithramycine, la calcitonine, le phosphore et/ou l'Indométhacine pendant la semaine précédant le début du traitement. En cours de traitement, les malades ont subi normalement leurs cures de chimiothérapie et/ou de cobaltothérapie. Les malades dont la calcémie augmentait de plus de 15 mg/l par rapport à sa valeur initiale étaient exclus de l'étude en double aveugle contre placebo, et étaient alors traités en étude ouverte par le Cl_2MDP .

Les malades recevaient 3200 mg/jour de Cl_2MDP pendant 4 semaines, administré oralement en 4 prises journalières (4 comprimés à 200 mg, 4 fois par jour à distance des repas) et un placebo contenant du lactose pendant 4 semaines selon les mêmes modalités de prises. Les malades ont été randomisés pour déterminer l'ordre d'entrée dans l'étude par le Cl_2MDP ou par le placebo. Ainsi les malades 1, 4 et 5 ont reçu le Cl_2MDP puis le placebo, les malades 2, 3, 6, 7 et 8 le placebo puis le Cl_2MDP . Le sexe, l'âge, le poids des malades ainsi que la localisation du cancer primitif et des métastases osseuses et les traitements associés sont indiqués dans le Tableau XXIV. Les résultats obtenus avec les 5 premiers malades ont déjà fait l'objet d'une publication (CHAPUY M.C. et coll., 1980 c).

	Sexe	Age	Poids	Cancer primitif	Localisation des métastases osseuses	Chimiothérapie	Cobalto-thérapie
1	B.M. H	49	58	rein (adeno K.)	humérus	Prodazone R 3 cp/j. Vehem Belustine	
2	Z.A. H	44	38	poumon	Col. cervicale (C4 C5) et lombaire palvis.	Adriamycine) Oncovin) Methotrexate) J30 Cortancyl 15 mg)	Bassin J52
3	R.J. F	54	55	sein	humérus col. lombaire	Drostanolone Prednisone Vehem) Endoxan) avant 5 F.U.) traitement	Colonne J23
4	G.A. F	74	65	sein	Bassin, colonne, crâne, fémur, côtes	NorforR 3cp/j. Melfalan 4j/8 sem.	
5	B.F. F	72	65	sein	Crâne, fémurs, côtes col. lombaire (L3)	PermastrilR 3 cp/sem. Nolvadex 2 cp/j.	
6	P.J. H	54	54	?	Colonne dorsale et lom- baire (D7-L2)	Endoxan) J45 5 FU)	Fémur J10
7	LE.M. H	59	71	bronche	Tête fémorale G.		
8	LA.M. F	74		sein	Colonne dorsale et lom- baire, fémur G.	Permastril R 3 cp/sem Endoxan) 5 F.U.) J 41 Oncovin)	

Tableau XXIV :

Tableau récapitulatif des signes cliniques et des traitements subis par 8 malades atteints d'hypercalcémie d'origine maligne.

II. Examens cliniques et paracliniques de surveillance.

Les malades ont été suivis au cours de brèves hospitalisations et parfois en consultation tous les quinze jours au minimum, soit 5 fois pendant les 2 mois de traitement. A chaque fois, un examen clinique complet a été fait (poids, taille, tension artérielle, pouls, état général, modifications éventuelles des douleurs) et les examens biologiques suivants ont été pratiqués :

— dans le sang :

- numération et formule sanguine avec compte des plaquettes,
- urée, créatinine, glycémie,
- transaminases (SGOT et SGPT), ornithine-carbamyl-transferase (OCT), gamma glutamyl transpeptidase (γ GT),
- examens phosphocalciques avec calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines sur 3 jours lors du bilan initial,
- test d'hypocalcémie provoquée à la calcitonine de saumon (SCT),
- dosage de la iPTH.

— dans les urines :

- recherche d'albumine, de sucre, d'acétone et de sang dans les urines
- compte d'Addis et cyto bactériologie urinaire,
- examens phospho-calciques avec calciurie, hydroxyprolinurie et créatininurie, sur 3 jours lors du bilan initial.

En outre, les malades ont subi 2 fois par semaine une prise de sang pour dosage de la calcémie, de la phosphorémie et des phosphatases alcalines, et un recueil des urines de 24 heures pour dosage de la calciurie, de l'hydroxyprolinurie et de la créatininurie. En fait, la plupart des malades ont subi ces examens en cours d'hospitalisation en raison de leur mauvais état général lors de l'entrée dans le protocole.

Tous ces examens biologiques ont été faits au Laboratoire de biochimie (M.C. CHAPUY) du service de rhumatologie de l'Hôpital E. Herriot, selon des techniques déjà exposées (Chapitre II).

III. Résultats.

a) Résultats cliniques.

— le malade n° 1 a présenté des douleurs gastriques intermittentes au cours de la 1ère et de la 4ème semaine de traitement ne nécessitant pas cependant l'interruption du médicament. Des céphalées vasculaires survenues pendant la 5ème et la 6ème semaines de traitement (placebo) ont fait instituer un traitement par TEGRETOL® 3 cp/jour.

— en raison d'une ascension de la calcémie de 120 mg/l. à 137 mg/l. au cours de la 1ère semaine (sous placebo), le *malade n° 2* a été exclu de l'étude en double aveugle et traité par Cl₂MDP pendant les 4 semaines suivantes. Les douleurs diffuses que présentait ce malade n'ont pas été modifiées pendant le traitement. L'état général s'est dégradé pendant la dernière semaine du traitement.

— la *malade n° 3* a présenté au 15ème jour du traitement (placebo) des signes de paraparésie avec Babinsky bilatéral et troubles sphinctériens. Malgré les séances de cobaltothérapie, une paraplégie complète est survenue brutalement 2 jours après le début du Cl₂MDP et la malade a reçu 25 mg/jour de Prednisone pendant la 7ème semaine. A l'issue des 8 semaines de traitement, l'état général est meilleur et les douleurs lombaires que présentait la malade ont regressé, l'index algique passant de 6 avant à 18 lorsque la paraplégie s'est complétée et à 2 en fin de traitement par le Cl₂MDP.

— la *malade n° 4* souffrait de la cuisse gauche en raison de métastases diffuses du bassin et du fémur gauche. Les douleurs ont progressivement diminuées, l'index algique passant de 9 avant à 2 à la 6ème semaine de traitement. Parallèlement, le périmètre de marche s'est amélioré : pratiquement impotente au début du traitement, la malade peut faire 2 km avec l'appui des cannes à la fin du 1er mois de traitement (Cl₂MDP).

la *malade n° 5* présentait d'intenses douleurs costales (index algique = 9) qui sont légèrement réduites à partir du 15ème jour de Cl₂MDP (index algique = 6). Au 45ème jour de traitement (placebo), la calcémie monte à 162 mg/l. Le double aveugle est levé et la malade est traitée par de la calcitonine de saumon (400 mg/jour). Au même moment apparaissent des douleurs dans les deux membres inférieurs (index algique = 9).

— le *malade n° 6* se plaignait de lombalgies modérées (index algique = 1) qui persistent sous traitement.

— le protocole est interrompu dès le 4ème jour chez le *malade n° 7* en raison d'une aggravation de l'hypercalcémie sous placebo qui passe de 130 mg/l. à 148 mg/l. Le malade est mis immédiatement au Cl₂MDP et reçoit 300 unités/jour de calcitonine de saumon pendant 5 jours. Le malade présente brutalement à la 4ème semaine de traitement par le Cl₂MDP, une insuffisance rénale à diurèse conservée qui fait interrompre le traitement. Le malade décède 16 jours plus tard dans un tableau d'ictère et d'insuffisance rénale. L'autopsie a mise en évidence la tumeur primitive au niveau de la bronche lobaire supérieure gauche (5 cm de diamètre), avec de nombreuses métastases pleurales. Il existait une volumineuse métastase hépatique (10 cm de diamètre) avec des ganglions comprimant le pédicule hépatique. Il n'existait pas d'obstacle sur les voies urinaires mais au niveau des reins, l'aspect histologique

était celui d'une néphrite interstitielle avec quelques lésions disséminées de sclérose glomérulaire, sans dépôt d'IgA ou de compléments dans le mesangium en immunofluorescence.

— *la malade n^O 8* présentait des lombalgies intenses (index algique : 9) et une cruralgie (index algique = 9) qui sont réduites pendant le 1^{er} mois sous antalgiques et placebo (les index algiques sont respectivement à 1 et 2 à la fin du premier mois). Dans les premiers jours du 2^{ème} mois de traitement (par Cl₂MDP) apparaît une compression médullaire avec déficit moteur modéré en rapport avec des métastases osseuses cervicales diffuses. Les signes neurologiques persistent inchangés à la fin du 2^{ème} mois malgré la poursuite du Cl₂MDP et la prescription de SOLUMEDROL[®] (40 mg/j.) pendant une semaine.

b) Résultats biologiques.

1. Les examens de surveillance.

l'hémogramme plasmatique n'est pas modifié sous traitement sauf chez la malade n^O 4 où l'hémoglobine baisse régulièrement, passant de 14,7 g/l avant à 9 g/l à l'issue des 2 mois de traitement. Cette malade recevait du MELPHALAN 1 mg/jour pendant 4 jours toutes les 8 semaines.

— la fonction rénale demeure inchangée chez tous les malades sauf le malade n^O 7 qui, comme nous l'avons vu, a présenté une insuffisance rénale, la créatininémie passant brutalement de 140 mmol/l. à 561 mmol/l. en fin de traitement. Le rôle éventuel du Cl₂MDP dans la genèse de cette insuffisance rénale aigue, avec lésions histologiques de tubulonéphrite interstitielle aigue non spécifique, ne peut pas être exclu.

- 5 malades sur 8 présentaient avant traitement des fonctions hépatiques perturbées avec élévation des transaminases (SGOT et SGPT) et/ou élévation des γ GT. Sous traitement, ces anomalies ont persisté inchangés. La fonction hépatique est restée normale chez les 3 autres patients.

2. Les examens phosphocalciques sanguins.

2.1. La calcémie (tableau XXV. Figures 47 et 48).

Chez les 3 malades ayant reçu d'abord le Cl₂MDP (1, 4, 5), la calcémie chute rapidement, la valeur la plus basse étant atteinte en 7 à 10 jours. Chez 2 d'entre eux (1 et 4) la chute se poursuit jusqu'à la fin du traitement par le Cl₂MDP où la calcémie est normalisée. Sous placebo la calcémie remon-

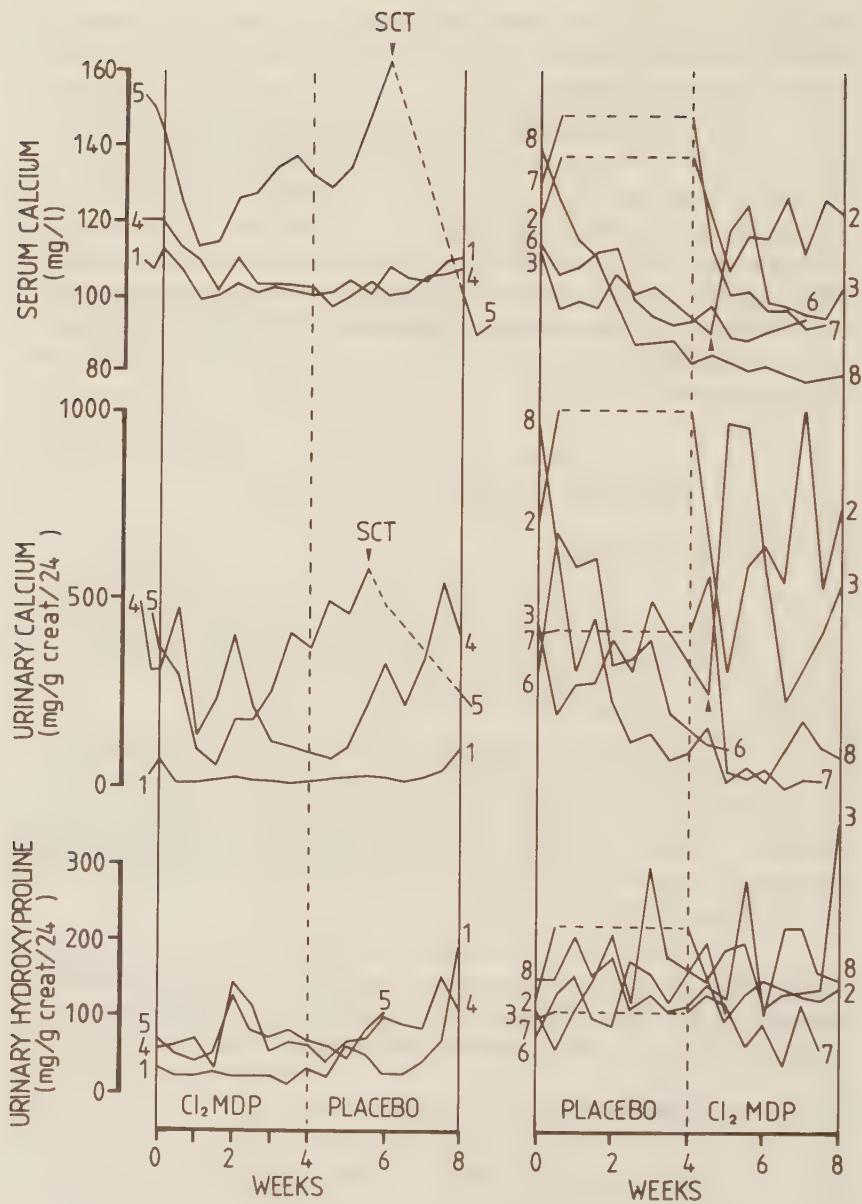


Figure 47 : Variations individuelles de la calcémie, de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie sous Cl₂MDP et sous placebo chez 8 malades présentant une hypercalcémie métastatique.

SCT : traitement par la thyrocalcitonine de saumon

▲ chez le malade 3 = date de l'installation de la paraplégie.

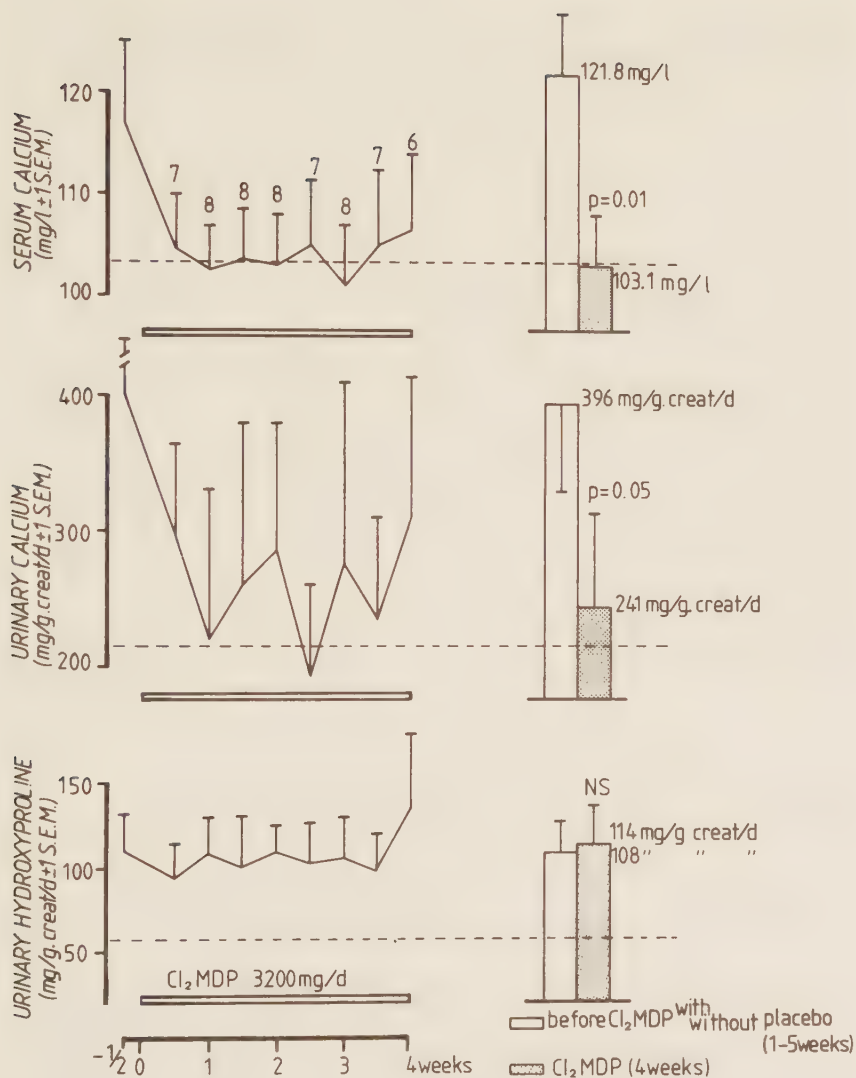


Figure 48 : Evolution de la valeur moyenne de la calcémie, de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie chez 8 malades présentant une hypercalcémie métastatique avant et sous traitement par le Cl_2MDP (3200 mg/jour).

Malades	Avant traitement	Sous Cl ₂ MDP	p ⁺	Sous placebo	p ⁺⁺
	n ^o = 3	n = 8			
1	110 ± 2	101 ± 2	< 0,01	106 ± 4	< 0,01
4	120 ± 1	103 ± 4	< 0,01	106 ± 8	NS
5	151 ± 3	126 ± 9	< 0,01	145 ± 11	< 0,01
	Avant traitement et Placebo	Sous Cl ₂ MDP	p ⁺		
2	132 ± 8 (6) ^o	n = 8 118 ± 7	< 0,001		
3	112 ± 3 (10)	103 ± 12	NS		
6	104 ± 8 (9)	93 ± 4	< 0,001		
7	139 ± 13 (2)	100 ± 7	< 0,02		
8	105 ± 19 (9)	81 ± 2	< 0,01		
Moyenne	n = 45 122 ± 17	n = 64 103 ± 14	= 0,01		

n^o : nombre de déterminations

p⁺ : comparaison entre les valeurs avant traitement et sous Cl₂MDP

p⁺⁺ : comparaison entre les valeurs sous Cl₂MDP et après traitement

Tableau XXV : Variations de la calcémie (mg/l), en cours d'étude chez 8 malades atteints d'hypercalcémie maligne traités par Cl₂MDP (1600 mg/j.).

te légèrement atteignant 110 et 108 mg à la fin du 2ème mois. Chez la malade n^o 5, la calcémie remonte entre le 10ème et le 30ème jour de Cl₂MDP, atteignant 132 mg/l à la fin du 1er mois, contre 143 mg/l avant traitement. Sous placebo, l'ascension se poursuit, la calcémie atteignant 162 mg/l. au 15ème jour de placebo. Le protocole est interrompu et la malade est traitée par SCT qui fait chuter la calcémie en quelques jours.

Parmi les 5 malades (2, 3, 6, 7 et 8) recevant le placebo d'abord, le double aveugle est levé au bout de quelques jours chez 2 d'entre eux (2 et 7) en raison d'une aggravation de l'hypercalcémie. Ces malades sont alors traités par le Cl₂MDP qui fait chuter la calcémie en une semaine à 100 et 107 mg/l. contre respectivement 148 et 137 mg/l. lorsque le Cl₂MDP est commencé. Par la suite, la calcémie reste normale sous Cl₂MDP chez l'un alors qu'elle remonte chez l'autre atteignant 122 mg/l. en fin de traitement par le Cl₂MDP, con-

tre 137 mg avant. Chez les 3 autres malades, la calcémie chute régulièrement sous placebo, se normalisant à la fin du 1er mois. Sous Cl₂MDP, la calcémie reste normale chez 2 d'entre eux (6 et 8). L'installation brutale d'une paraplégie complète au 3ème jour du traitement par Cl₂MDP chez le malade n° 3 s'accompagne d'une ascension de la calcémie de 91 mg/l à 125 mg/l en 4 jours. Le Cl₂MDP est poursuivi et la calcémie se normalise en 3 jours (99 mg/l) jusqu'à la fin du traitement.

Lorsque l'on regroupe pour chaque malade tous les dosages effectués avant Cl₂MDP (avec ou sans placebo) pendant une durée de 1 à 5 semaines suivant les cas, et les 8 dosages de la calcémie faits pendant les 4 semaines de Cl₂MDP, *la valeur moyenne de la calcémie est significativement réduite sous Cl₂MDP chez tous les malades sauf le malade n° 3 qui a présenté une paraplégie en cours de traitement* (tableau XXV). Lorsque l'on regroupe les résultats obtenus chez les huit malades, la réduction est toujours significative ($p = 0,01$ - Test de Wilcoxon). La chute de la calcémie est rapide, la calcémie moyenne passant de 117 ± 21 mg/l. avant à $104,6 \pm 14$ en 3-4 jours et à $102,6 \pm 11,8$ mg/l. en 1 semaine. Par la suite, la calcémie moyenne reste sub-normale jusqu'à la fin du traitement par le Cl₂MDP où elle remonte légèrement atteignant 106,5 mg/l. à l'issue du traitement (Figure 48). *La moyenne des calcémies sous Cl₂MDP est de 103 ± 14 mg/l contre 122 ± 17 mg avant Cl₂MDP.*

2.2. La phosphorémie (tableau XXVI).

La phosphorémie est normale avant traitement, et reste stable pendant les 8 semaines. Les valeurs moyennes enregistrées sous placebo et sous Cl₂MDP ne sont pas significativement différentes.

2.3. La phosphatase alcaline sérique (tableau XXVI).

Avant traitement par le Cl₂MDP, avec ou sans placebo, la phosphatase alcaline sérique est légèrement élevée chez 2 malades (6,4 et 6,8 U.B./l), nettement élevée chez 3 malades (13,6 - 23,1 et 30,1 U.B./l.), et normale chez les 3 autres. Sous Cl₂MDP, la phosphatase alcaline sérique reste normale chez ces trois derniers. Parmi les 5 autres malades, elle monte légèrement chez 4 d'entre eux, diminue chez le cinquième. L'ensemble de ces variations n'est pas significatif.

2.4. La parathormone.

Chez les 6 malades où elle a été dosée avant et sous traitement, la iPTH est toujours normale, basse ou indétectable.

	Malades	Avant traitement avec / sans placebo	Sous Cl ₂ MDP	P	Sous placebo
	1	32	32 ± 3		32 ± 3
	4	28	41 ± 1		36 ± 2
	5	34	36 ± 2		38 ± 2
	2	35 ± 1	38 ± 2		
	3	37 ± 5	36 ± 5		
	6	30 ± 6	34 ± 7		
	7	32 ± 1	32 ± 7		
	8	27 ± 4	27 ± 3		
	Moyenne	32 ± 4	35 ± 4	NS	
	1	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,6		
	4	4,7 ± 0,3	9,4 ± 1,7		
	5	6,4 ± 0,3	8,8 ± 1,5		
Phosphatase alcaline sérique (u.B./l)	2	6,8 ± 0,3	9,3 ± 1,4		
	3	23,1 ± 2,1	23,9 ± 2,7		
	6	4,9 ± 1,5	6,1 ± 0,4		
	7	13,6 ± 2,8	11,2 ± 1,6		
	8	30,1 ± 9,5	44 ± 8,9		
	Moyenne	11,5 ± 10,1	14,3 ± 13,5	NS	

Tableau XXVI : Évolution de la phosphorémie et des phosphatases alcalines sériques sous traitement par le Cl₂MDP chez 8 malades atteints d'hypercalcémie maligne.

2.5. Le test à la SCT.

L'hypocalcémie maximale après injection de SCT est en moyenne de -10 ± 5 mg/l chez les 8 malades avant traitement. En fin de traitement par le Cl₂MDP, elle est de -5 ± 9 mg/l. chez les 3 malades qui ont pu subir le test.

3. Les examens phosphocalciques urinaires. (Figures 47 et 48).

3.1. La calciurie (tableau XXVII).

Globalement, la réduction de la calciurie est parallèle à celle de la calcémie chez les 8 malades, la calciurie passant en moyenne de 397 ± 193 avant à 241 ± 211 mg/g. créat./24 h sous Cl₂MDP ($p = 0,05$ Test de Wilco-

Malades	Avant traitement	Sous Cl ₂ MDP	p ⁺	Sous Placebo	p ⁺⁺
	n = 3	n = 8			
1	71 ± 11	17 ± 5	< 0,001	41 ± 29	< 0,01
4	372 ± 107	223 ± 143	< 0,001	279 ± 153	NS
5	410 ± 71	234 ± 125	< 0,01	504 ± 54	< 0,01
	Avant traitement et sous Placebo	Sous Cl ₂ MDP	p ⁺		
		n = 8			
2	781 ± 89 (6) ^o	561 ± 107	< 0,05		
3	358 ± 102 (10)	569 ± 300	NS		
6	432 ± 177 (8)	111 ± 200	NS		
7	411 (1)	115 ± 13	< 0,05		
8	338 ± 293 (9)	99 ± 60	< 0,05		
Moyenne	n = 43 397 ± 193	n = 64 241 ± 211	= 0,05		

p⁺ : comparaison entre les valeurs avant traitement et sous Cl₂MDP

p⁺⁺ : comparaison entre les valeurs sous Cl₂MDP et après traitement.

n, ^o : nombre de mesures

Tableau XXVII : Variations de la calciurie exprimée en mg/g. créat. U./24 h créat. U./24 h en cours d'étude chez 8 malades atteints d'hypercalcémie maligne traités par Cl₂MDP (1600 mg/j).

xon). Si on analyse individuellement ces résultats, la calciurie est nettement pathologique (supérieure à 2 fois la normale $\pm$ D.S.) chez 7 d'entre eux avant traitement. Sous Cl₂MDP, l'excrétion urinaire de calcium est globalement normale chez 4 malades, subnormale chez 2 malades et reste franchement pathologique chez 2 autres. La calciurie est réduite sous Cl₂MDP chez 7 malades, la réduction étant significativement chez 6 d'entre eux. La calciurie est augmentée sous Cl₂MDP chez le malade présentant une paraplégie.

3.2. L'hydroxyprolinurie. (tableau XXVIII).

Elle est anormalement élevée avant traitement chez 7 malades. Sous Cl₂MDP, l'excrétion moyenne d'hydroxyproline est réduite 4 fois, augmentée 4 fois. Les variations ne sont significatives chez aucun malade.

Malades	Avant traitement n = 3 ⁺	Sous Cl ₂ MDP n = 8	P	Sous placebo n = 8	P
1	32 $\pm$ 12	21 $\pm$ 6	NS	59 $\pm$ 57	NS
4	64 $\pm$ 13	76 $\pm$ 37	NS	87 $\pm$ 35	NS
5	75 $\pm$ 13	70 $\pm$ 28	NS	70 $\pm$ 24	NS
	Avant traitement et placebo	Sous Cl ₂ MDP	P		
2	172 $\pm$ 66(6) ⁺	n = 8 130 $\pm$ 16	NS		
3	155 $\pm$ 73 (10)	194 $\pm$ 86	NS		
6	127 $\pm$ 35 (8)	155 $\pm$ 69	NS		
7	99 (1)	91 $\pm$ 37	NS		
8	146 $\pm$ 32 (5)	176 $\pm$ 59	NS		
Moyenne	n = 43 109 $\pm$ 49	n = 64 114 $\pm$ 59	NS		

n, + : nombre de déterminations

Tableau XXVIII : Evolution de l'hydroxyprolinurie exprimée en mg/g. créat. u./24 h en cours de traitement par Cl₂MDP chez 8 malades atteints d'hypercalcémie maligne.

IV. Discussion.

a) Les effets cliniques du Cl₂MDP.

Les douleurs osseuses ont été réduites 3 fois sous Cl₂MDP et ont persisté ou se sont aggravé chez 3 autres malades. Toutefois, les douleurs étaient le plus souvent associées à un état général médiocre avec métastases multiples. Ainsi, l'effet antalgique du Cl₂MDP, de même que l'effet sur les symptômes cliniques autres que la douleur sont difficilement appréciables dans cette étude.

D'autre part, il est nécessaire de contrôler la tolérance des fortes posologies de Cl₂MDP dans cette indication puisque l'un des malades a présenté une insuffisance rénale aigue mortelle dont la cause reste imprécise.

b) Les effets biologiques du Cl₂MDP.

1. Effets du Cl₂MDP sur l'hypercalcémie.

1.1. La chute de l'hypercalcémie sous Cl₂MDP est très rapide puisque la calcémie moyenne chez les 8 malades passe de 117 ± 21 mg/l. le matin du début du traitement à $104,6 \pm 14$ mg/l. au 4ème jour et à $102,6$ mg/l. à la fin de la première semaine de Cl₂MDP. *A la fin des 4 semaines de Cl₂MDP, la calcémie est normalisée chez 6 des 8 malades.* Chez les malades 2 et 5, la calcémie reste élevée en fin de traitement, mais la moyenne des calcémies dosées sous Cl₂MDP est significativement plus basse que la calcémie moyenne avant Cl₂MDP, avec ou sans placebo, chutant respectivement de 132 ± 8 mg/l. à 118 ± 7 mg/l. et de 151 ± 3 mg/l. à 126 ± 9 mg/l. Au total, la réduction de la calcémie est significative chez tous les malades sauf le malade n° 3 qui a présenté une paraplégie avec une aggravation brutale de l'hypercalcémie (125 mg/l) et de l'hypercalciurie (966 mg/g. créat./24 h) au 3ème jour de Cl₂MDP. Toutefois, chez ce malade, la calcémie s'est rapidement normalisée sous Cl₂MDP, et la calcémie moyenne sous Cl₂MDP est nettement réduite par rapport à la calcémie sous placebo (103 ± 12 mg/l. contre 112 ± 5 mg/l.).

1.2. L'effet remanent du Cl₂MDP peut être jugé sur les 3 malades (1, 4 et 5) ayant reçu le placebo après le Cl₂MDP. Chez les 3, la calcémie est plus élevée sous placebo que sous Cl₂MDP, la différence étant significative chez les malades 1 et 5, mais la calcémie est toujours plus basse sous placebo qu'avant traitement par le Cl₂MDP. Toutefois, chez la malade n° 5, le place-

bo a du être interrompu au 15ème jour, en raison d'une hypercalcémie à 162 mg/l., la malade étant traitée par la SCT. En somme, on a pu mettre en évidence un effet remanent du Cl₂MDP sur la réduction de l'hypercalcémie sur 2 des 3 malades. Une seule malade a échappé rapidement après arrêt du Cl₂MDP probablement en raison du caractère très extensif de ses métastases osseuses.

1.3. Il est surprenant de constater que la calcémie s'est normalisée sous placebo, avant Cl₂MDP, chez les malades 3, 6 et 8, d'autant que seule la malade n° 8 a reçu une cure de chimiothérapie (Endoxan + 5 FU + Oncovin) au cours de cette période. Cette normalisation ne traduit pas un arrêt de la résorption osseuse pathologique, mais plutôt l'établissement d'un nouvel équilibre de l'homéostasie phosphocalcique. En effet, nous avons vu que le niveau de l'hypercalcémie pouvait subir des fluctuations dans le temps en fonction de la vitesse de résorption osseuse, de la charge hydrosodée quotidienne et de la fonction rénale. Ainsi chez nos malades correctement hydratés et dont la fonction rénale, jugée par la créatininémie, est restée normale sous placebo, la calcémie s'est stabilisée alors même que l'hyper-résorption persistait, reflétée par une hypercalciurie (entre 337 ± 437 mg/g. créat./24 h) et une hyperhydroxyprolinurie (entre 126 et 155 mg/g. créat./24 h) persistant chez les 3 malades sous placebo.

1.4. 3 malades ont reçu sous Cl₂MDP un traitement susceptible de réduire l'hypercalcémie : la malade n° 3 a reçu 25 mg/jour pendant 3 jours entre le 15ème et le 18ème jour de Cl₂MDP en raison de la paraplégie. Toutefois, le traitement a débuté 4 jours après l'installation des signes cliniques, alors que la calcémie avait déjà chuté sous Cl₂MDP de 125 mg/j. à 99 mg/j. Le malade n° 7 a reçu 300 unités/jour de SCT pendant les 5 premiers jours de Cl₂MDP. La malade n° 8 a reçu 40 mg/j. de Solumedrol® pendant la durée de la cure de chimiothérapie, alors même que la calcémie était déjà normalisée. Chez ces 3 malades, la réduction de la calcémie dosée pendant les 4 semaines de Cl₂MDP ne peut pas être attribuée à ces traitements annexes administrés pendant quelques jours seulement. Il est toutefois probable que la SCT a contribué à la chute rapide de la calcémie du malade n° 7.

2. Effets du Cl₂MDP sur l'hypercalciurie.

Avant traitement, la calciurie est augmentée (entre 2 et 4 fois l'excrétion urinaire normale) chez 7 malades sur 8. Sous Cl₂MDP, la calciurie est réduite 7 fois sur 8, dont 6 fois significativement, et se normalise chez 5 malades. Le seul malade n'ayant pas répondu au traitement est le paraplégique dont la calciurie est toutefois réduite progressivement parallèlement à la

calcémie, dans les jours qui suivent le début clinique. Comme nous l'avons déjà signalé, les 3 malades dont la calcémie s'est normalisée sous placebo conservaient une hypercalciurie qui a été significativement réduite sous Cl_2MDP (sauf chez le malade n° 3, paraplégique).

3. Effets du Cl_2MDP sur l'hydroxyprolinurie.

Avant traitement, l'hydroxyprolinurie est normale chez un malade, légèrement élevée chez deux malades, franchement pathologique chez les 5 autres. Sous Cl_2MDP , l'excrétion urinaire d'hydroxyproline augmente 4 fois, diminue 4 fois, sans variations significative. Ainsi, chez 3 malades (6, 7 et 8) on note la persistance d'une hydroxyprolinurie augmentée sous Cl_2MDP alors que la calcémie et la calciurie sont normalisées. Une telle dissociation dans les effets biologiques est surprenante, et un certain nombre d'arguments nous pousse à penser que l'hydroxyprolinurie est un mauvais reflet de la résorption osseuse chez nos malades :

- l'hydroxyprolinurie, qui ne représente qu'une faible partie de la dégradation du collagène osseux (PROCKOP D.J. et KIVIRIKKO K.I., 1968) est augmentée dans les états cachectiques et dans tous les états pathologiques où le catabolisme protéique général est augmenté (PROCKOP D.J. et KIVIRIKKO K.I. 1967). Nous avons déjà souligné le mauvais état général des malades, qui s'est le plus souvent dégradé en cours de traitement, en raison du caractère très avancé de leurs cancers, avec métastases diffuses.

- la fraction non dialysable de l'hydroxyprolinurie reflète l'activité de synthèse du collagène (KRANE S.M. et coll., 1970) et HOSLEY avait déjà noté que l'hydroxyprolinurie est plus élevée dans les métastases osseuses condensantes que dans les métastases ostéolytiques (HOSLEY H.F. et coll., 1966). Le Cl_2MDP , qui réduit l'activité ostéoclastique sans réduire une activité ostéoblastique normale, laisse logiquement persister l'hydroxyprolinurie en rapport avec cette activité de synthèse, comme en témoigne d'ailleurs l'augmentation fréquente des phosphatases alcalines sous Cl_2MDP .

- enfin et surtout, il existe de nombreux arguments indiquant que *l'hydroxyprolinurie chez les cancéreux peut refléter un catabolisme protidique extra-osseux* : PLATT note le premier une élévation isolée de l'hydroxyprolinurie chez 11 cancéreux dont les métastases étaient limitées aux tissus mous (PLATT W.D. et coll., 1964). GRUSON note des discordances entre la résorption osseuse et l'hydroxyprolinurie au cours des cancers secondaires des os (GRUSON M. et coll., 1966). BONADONNA rapporte une élévation isolée de l'hydroxyprolinurie chez 4 malades porteurs des cancers des tissus mous sans métastases osseuses et vérifiés par autopsie. Il fait état de 19 malades avec cancers étendus sans métastases osseuses, ayant tous une calcémie, une

calciurie et des phosphatases alcalines normales : parmi eux 7 ont une hydroxyprolinurie supérieure à 45 mg/j. (BONADONNA G. et coll., 1966). De même, HOSLEY étudiant l'hydroxyprolinurie chez 117 cancéreux note plusieurs fois une élévation sans métastases osseuses (HOSLEY H.F. et coll., 1966). L'étude la plus convaincante est celle de GUZZO. Il note une élévation de l'hydroxyprolinurie chez 5 malades atteints de cancer du poumon qui n'ont pas développé de métastases osseuses par la suite, et il a suivi 14 femmes atteintes d'un cancer du sein sans métastases osseuses radiologiques et avec hyperhydroxyprolinurie : dans les 6 mois qui suivent, 7 n'ont présenté aucune métastase osseuse évidente cliniquement ou radiologiquement (GUZZO C.E. et coll., 1969). L'auteur note par ailleurs que la constatation d'une hydroxyprolinurie élevée avec une calciurie normale est beaucoup plus fréquente que celle d'une calciurie élevée sans hyperhydroxyprolinurie sur une série de 100 malades cancéreux. Enfin, récemment MUNDY a rapporté 2 cas d'adénocarcinome prostatique avec hydroxyprolinurie élevée sans métastases osseuses scintigraphiques (MUNDY A.R., 1979).

Ainsi, si la valeur de l'hydroxyprolinurie pour détecter précocément les métastases osseuses (CUSCHIERI A., 1973) et pour suivre leur évolution sous traitement (POWLES T.J. et coll., 1975 - 1976 b) ne saurait être remise en question, de nombreux arguments indiquent que l'hydroxyprolinurie peut refléter partiellement la dégradation d'un collagène extra-osseux, provenant de la tumeur elle-même ou de métastases des tissus conjonctifs. *Chez nos malades atteints de métastases diffuses la part respective des 2 composants de l'hydroxyprolinurie est difficile à évaluer mais rend peut être compte de la dissociation entre l'hydroxyprolinurie et la calciurie sous Cl₂MDP.*

4. Effet du Cl₂MDP sur les autres paramètres phosphocalciques :

- la réduction de l'hypocalcémie induite par la SCT sous Cl₂MDP reflète l'inhibition de l'activité ostéoclastique chez ces malades sous l'effet du Cl₂MDP.

Les phosphatases alcalines sériques restent normales chez les 3 malades présentant un taux normal avec traitement. Parmi les 5 malades ayant des taux élevés initialement, les phosphatases alcalines s'élèvent légèrement chez 4 d'entre eux, ce qui témoigne d'une activité ostéoblastique, et donc reconstructive, persistante malgré la forte posologie du Cl₂MDP (3200 mg/j).

- La iPTH est logiquement normale avant traitement chez ces malades dont l'hypercalcémie est liée à l'ostéolyse d'origine métastatique et non à une sécrétion tumorale de "PTH-like". Le blocage de l'efflux calcique par le

Cl₂MDP n'est pas suffisant pour induire une hypersécrétion parathyroïdienne et la iPTH reste basse sous Cl₂MDP, même chez le malade n° 8 qui présente une hypocalcémie modérée (81 ± 2 mg/l) sous Cl₂MDP.

En conclusion, le Cl₂MDP s'est montré efficace pour réduire l'hypercalcémie en rapport avec des métastases osseuses chez 8 malades. La calcémie a été normalisée sous Cl₂MDP chez 6 d'entre eux, la réduction de l'hypercalcémie a été partielle chez les 2 autres. Cet effet s'accompagne d'une réduction ou d'une normalisation de la calciurie, alors que l'hydroxyprolinurie reste généralement élevée sous Cl₂MDP. Ces effets devront être confirmés sur un plus grand nombre de malades, ce qui devrait permettre en outre de mieux préciser la durée optimale du traitement et la posologie efficace. Le Cl₂MDP par voie intraveineuse pourrait représenter une indication de choix dans les hypercalcémies très sévères, relayé par le Cl₂MDP par voie orale selon une posologie probablement modulée en fonction de l'étendue des métastases osseuses.

V. Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

a) La seule autre étude sur le Cl₂MDP administré *per os* dans cette indication est celle de Russell et coll., qui ont publié récemment les résultats obtenus dans le traitement de 13 hypercalcémies malignes dont 5 en relation comme nos 8 malades, avec des métastases osseuses (DOUGLAS D.C. et coll., 1980). Il s'agissait, en effet, 8 fois d'un myélome osseux multiple, 3 fois de métastases d'un cancer du sein, une fois d'un cancer bronchique et une fois d'un cancer du larynx. 2 myélomes ont reçu 800 mg/jour de Cl₂MDP, 3 myélomes ont reçu 1600 mg/j., les 8 autres malades ont été traités par 3200 mg/j. de Cl₂MDP. La durée du traitement était de 2 à 3 semaines sauf chez 2 myélomateux qui ont été traités pendant 3 et 4 mois.

L'hypercalcémie a été corrigée par le Cl₂MDP chez 12 des 13 malades, la normalisation de la calcémie survenant toujours dans la première semaine de traitement. Une seule malade atteinte d'un cancer du sein n'a pas répondu au traitement. Dans le même temps, la calciurie est réduite et se normalise chez 11 malades, alors que l'hydroxyprolinurie reste au même niveau sous Cl₂MDP sauf chez une malade où la réduction est franche, l'hydroxyprolinurie passant de $150 \mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ créat./jour avant à $45 \mu\text{mol}/\mu\text{mol}$ créat./jour au 10ème jour de Cl₂MDP. Sous traitement, la iPTH est restée basse, la phosphorémie et la réabsorption tubulaire des phosphates (TmP/F.G.) n'ont pas été modifiés sous Cl₂MDP. Il est intéressant de noter que les 2 myélomes traités pendant 3 et 4 mois restent normocalcémiques 6 semaines et 2 mois respectivement après arrêt du Cl₂MDP.

Ces résultats semblent nettement plus favorables que les nôtres, avec une durée de traitement généralement plus courte, mais cette différence est peut-être liée au meilleur état général des malades de cette étude, alors que l'immobilisation a souvent été un facteur aggravant chez nos malades. Il est intéressant de noter, d'autre part, que des posologies plus faibles que celles que nous avons employé semblent être aussi efficace puisque les 2 myélomateux traités par 800 mg/j ont vu leur calcémie se normaliser, alors qu'elle était à 150 mg/l chez l'un des deux avant traitement. De même, les 3 malades traités par 1600 mg/j ont normalisé leur calcémie en quelques jours.

Comme dans notre étude, l'hydroxyprolinurie est rarement diminuée de façon prolongée sous Cl_2MDP , alors que la calciurie est constamment réduite parallèlement à la calcémie. Plus encore que chez nos malades, le contraste entre l'hydroxyprolinurie élevée et le calcium sanguin et urinaire normalisés laisse à penser que l'hydroxyprolinurie reflète en partie le métabolisme du collagène extraosseux, tumoral ou métastatique.

b) Le Cl_2MDP a été utilisé par voie intraveineuse dans le traitement des hypercalcémies malignes avec des résultats très encourageants. (JACOBS T.P. et coll., 1980) : administré à la dose de 2,5 mg/kg le premier jour puis à la dose de 5 mg/kg/j pendant 6 jours en perfusion pendant 2 heures, le Cl_2MDP a permis la normalisation de la calcémie en 4 jours chez tous les malades sauf un, la calcémie moyenne passant de 128 ± 6 mg à J_0 à 118 ± 7 mg à J_2 , 108 ± 6 mg à J_3 , 98 ± 6 mg à J_4 , 87 ± 6 mg à J_7 . Parallèlement, la calciurie passe de 804 ± 152 mg/g. créat./24 h avant à 199 ± 70 mg/g. créat./24 h au 6ème jour de Cl_2MDP ($p < 0,01$) et l'hydroxyprolinurie est significativement réduite passant de 153 ± 45 mg/g. créat./24 h avant à 61 ± 8 mg/g. créat./24 h au 6ème jour ($p < 0,01$). Aucun effet secondaire n'a été observé en-dehors d'une hypocalcémie asymptomatique chez 3 malades. Le seul malade qui n'a pas répondu au traitement était porteur d'un adénocarcinome parathyroïdien.

JUNG a obtenu des résultats tout à fait comparables en traitant 5 hypercalcémies d'origine maligne par le Cl_2MDP I.V. à la dose de 100 à 1000 mg/jour pendant 3 à 4 jours, la remontée de la calcémie se faisant une semaine environ après arrêt des perfusions et se normalisant à nouveau lorsque l'on recommence les perfusions (JUNG A. et coll., 1980). L'auteur propose le schéma thérapeutique suivant : si la calcémie de départ est supérieure à 160 mg/l., 500 mg/j. ou 1 g/j. en perfusion quotidienne jusqu'à normalisation de la calcémie puis relai par le Cl_2MDP per os à la posologie de 100 à 200 mg/jour (JUNG A. et coll., Schweiz. Med. Wsch., sous presse).

VI. Comparaison du Cl₂MDP avec les autres traitements proposés dans les hypercalcémies d'origine maligne.

a) Comparaison des effets du Cl₂MDP et de l'EHDP dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne.

L'EHDP administré par voie orale semble inefficace dans cette indication, mais aucune étude en double aveugle n'a été entreprise. HEATH signale un succès et 3 échecs chez 4 malades hypercalcémiques traités par l'EHDP oral (HEATH D.A., 1980). En revanche, l'EHDP par voie intraveineuse a été utilisé chez 3 malades atteints d'hypercalcémie d'origine métastatique à la dose de 50 à 500 mg/jour avec un résultat favorable. Deux d'entre eux ont été traités de façon prolongée avec une dose totale d'EHDP de 5 g pour l'un et de 10 g pour l'autre, ce qui a permis le maintien d'une calcémie normale plusieurs semaines après arrêt du traitement (JUNG A. et coll., Schweiz. Med. Wschr., sous presse). Toutefois, les auteurs notent dans la même étude que l'effet du Cl₂MDP sur la calcémie est plus rapide et plus puissant que celui de l'EHDP aux mêmes posologies, ce qui confirme les données expérimentales (JUNG A. et coll., 1979). D'autre part, le risque d'une ostéomalacie induite par l'EHDP est majeur lorsque le traitement est prolongé, étant donné les posologies nécessaires pour contrôler l'hypercalcémie. Cela pourrait avoir des conséquences très fâcheuses chez des sujets dont les pièces osseuses sont déjà fragilisées par la dissémination métastatique. Pour ces raisons, le Cl₂MDP nous semble nettement préférable à l'EHDP dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne.

b) Comparaison du Cl₂MDP et de l'APD dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne.

L'effet de l'APD sur les hypercalcémies d'origine malignes a pu être jugé dans une étude portant sur 14 malades atteints de myélome (6 cas) ou de cancer du sein (8 cas) traités par l'APD per os à la dose de 60 μ mol/kg/jour pendant 4 jours pris à la dose de 15 μ mol/kg/jour pendant 8 jours (BREUKELLEN V.F.J.M. et coll., 1979). Parmi eux, 7 malades avaient une hypercalcémie (5 cancers du sein, 2 myélomes). La calcémie s'est normalisée chez tous entre le 2^{ème} et le 7^{ème} jour d'APD. La calciurie est réduite sous traitement. Toutefois, parmi les 4 malades hypercalcémiques présentant une hypercalciurie avant traitement, la calciurie reste anormalement élevée chez 2, est normalisée chez un, le 4^{ème} malade n'ayant apparemment été suivi que pendant 5 jours. Parmi les 4 des 7 malades présentant une hyperhydroxyprolinurie avant traitement, 1 seulement est normalisé à l'issue des 12 jours d'APD. Cet effet inconstant sur l'hydroxyprolinurie est confirmé par une publication ultérieure où l'on constate que l'hydroxyprolinurie moyenne chez 17 malades atteint d'une ostéolyse tumorale est pratiquement égale au 14^{ème}

jour sous APD à celle notée 2 jours avant le début du traitement (BIJVOET O.L.M., 1980). Un traitement par l'éthinyl oestradiol dont on sait qu'il réduit l'hydroxyprolinurie (KATZ F.H. et KAPPAS A., 1968) a été commencé chez l'un de ces malades en même temps que l'APD, et les deux malades atteints de myélome ont reçu Melphalan et Prednisone à une date et une posologie non précisée. Comme chez les pagétiques traités par l'APD, un clocher hyperthermique a été noté chez certains malades.

En conclusion, l'APD semble efficace pour corriger les hypercalcémies d'origine maligne, mais cet effet favorable demande à être confirmé par une étude portant sur un plus grand nombre de malades traités plus longtemps dont les traitements adjuvants seront clairement définis. Il est intéressant de noter que, comme avec le Cl_2MDP , l'hydroxyprolinurie est nettement moins réduite sous APD que la calcémie et la calciurie.

c) Comparaison du Cl_2MDP et de la calcitonine dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne.

Les effets de la calcitonine de porc (KAMMERMAN S. et CANFIELD R.E., 1970) et de la calcitonine de saumon (SILVA O.L. et BECKER K.L., 1973) sur les hypercalcémies d'origine malignes sont comparables : ils ne dépendent pas de la cause et du niveau initial de la calcémie, mais de la posologie et de l'intervalle séparant les injections de calcitonine. La réduction maximale de la calcémie est atteinte environ 6 heures après injection intramusculaire (SINGER F.R. et coll., 1972) et la calcémie revient à son niveau initial 24 heures après l'injection (RIGGS B.L. et coll., 1971). Ainsi les injections doivent être répétées toutes les 6 heures, l'effet maximal étant obtenu en 24 à 48 heures (WINESKI L.A. et coll., 1978). Une autre modalité consiste à administrer la calcitonine en perfusion intraveineuse (FILLASTRE J.P. et coll., 1975). Une posologie de 4 à 8 unités MRC/kg toutes les 6 heures soit 300 à 600 u/jour est généralement nécessaire pour corriger l'hypercalcémie (HOSKINS D.J., 1980). Une éventuelle hypophosphorémie doit être corrigée préalablement, car il semble que l'effet hypocalcémiant de la calcitonine soit moins marqué en cas de déplétion phosphoré (COCHRAN M. et coll., 1976). Malgré les plus fortes posologies, 20 % environ des hypercalcémies ne répondent pas à la calcitonine (SILVA O.L. et BECKER K.L., 1973), et la chute de la calcémie excède rarement 20-30 mg/l. ce qui limite son emploi dans les hypercalcémies très sévères (LAROCHÉ C. et coll., 1977).

Ainsi, la calcitonine représente un traitement utile lorsque le but est de faire baisser rapidement une hypercalcémie, en raison de son effet antiostéoclastique précoce. Inversement, l'absence de réponse franche en 24-48 heures doit conduire à changer de traitement. Dans cette indication,

l'effet de la calcitonine chez les 80 % de malades répondants, est probablement comparable à celui du Cl_2MDP injectable au prix d'injections répétées et d'effets secondaires importants (flushes, nausées, vomissements). En revanche, lorsque la phase aiguë est passée et que la calcémie est normalisée, la calcitonine doit être poursuivie en injections biquotidiennes pour maintenir cet effet, étant donné l'absence d'effet rémanent de ce produit. Le Cl_2MDP administré par voie orale semble représenter un traitement plus logique et plus confortable chez ces malades dont l'espérance de vie a été augmenté par les progrès des thérapeutiques antimitotiques.

d) Comparaison du Cl_2MDP et des corticoïdes dans le traitement des hypercalcémies malignes.

La cortisone a été initialement utilisée avec succès dans l'hypercalcémie qui accompagne parfois la sarcoïdose (ANDERSON J. et coll., 1954), puis dans les hypercalcémies en rapport avec une ostéolyse métastatique. Lorsque les corticoïdes sont administrés seuls dans cette indication, la réduction de l'hypercalcémie est le plus souvent incomplète et parfois nulle (THALLAGINOS N.C. et JOPLIN G.F., 1970). Les corticoïdes agissent au niveau rénal en réduisant la réabsorption tubulaire du calcium (PECHET M. et coll., 1950), et ils réduisent l'absorption intestinale du calcium (KIMBER G. et coll., 1971) alors que leur action osseuse est mal connue : les corticoïdes sont inefficaces sur la résorption osseuse induite par la PTH mais inhibent à faible concentration la résorption induite par la vitamine D et les prostaglandines (RAISZ L.G. et coll., 1972). On a pu montrer que la cortisone inhibe l'activité d'une "PTH-like" tumorale (KNILL-JONES R.P. et coll., 1970), qu'elle peut réduire la synthèse de l'OAF et l'hypercalcémie des lymphosarcomes (MUNDY G.R. et coll., 1978 a) et qu'elle peut inhiber in vitro et in vivo la synthèse des prostaglandines par le fibrosarcome MSDM1 de la souris, empêchant ainsi l'hypercalcémie chez cet animal (TASHJIAN A.M. et coll., 1977). Inversement, les glucocorticoïdes ne semblent pas affecter le niveau plasmatique, la production et l'élimination du 1-25 dihydroxyvitamine D3 (SEEMAN E. et coll., 1980), et ils n'inhibent pas la synthèse de la protéine transporteuse de calcium de la muqueuse intestinale (WASSERMAN R.H. et CORRADINO R.A., 1973).

Quoiqu'il en soit, le mécanisme d'action des corticoïdes au niveau osseux reste obscur et le traitement des hypercalcémies d'origine maligne par les corticoïdes peut s'envisager sous 2 aspects :

- lors de la phase aiguë de l'hypercalcémie, les corticoïdes représentent souvent un traitement d'appoint intéressant, soit pour leur effet hématologique, soit pour leur effet général, mais ne sauraient en aucun cas se substituer à un traitement anti ostéoclastique comme la calcitonine ou les diphosphonates.

- lors du traitement d'entretien, une fois la calcémie contrôlée, l'emploi des corticoïdes nous semble illogique, même s'ils sont d'une quelconque efficacité : en effet, outre les effets secondaires métaboliques habituellement rencontrés dans les traitements au long cours, les corticoïdes entraînent une ostéoporose intense avec dépression ostéoblastique (BRESSOT C. et coll., 1979) qui ne peut qu'aggraver la raréfaction osseuse et le risque de tassement vertébral chez ces malades.

L'indication des corticoïdes dans les hypercalcémies se limite donc le plus souvent aux étiologies dans lesquelles une hyperabsorption intestinale de calcium est un des mécanismes principal, c'est-à-dire la sarcoïdose et les intoxications à la vitamine D.

e) Comparaison du Cl₂MDP et de la mithramycine.

La mithramycine, antibiotique cytotoxique dérivé d'un champignon agit probablement par inhibition de l'ARN messager. Son utilisation dans le traitement des hypercalcémies malignes était préconisée depuis 1963 (KOFMAN S. et EISENSTEIN R., 1963), mais n'est devenue courante que depuis une dizaine d'années. La correction de l'hypercalcémie par la mithramycine n'est pas liée à son action antitumorale (LEMAIRE V. et coll., 1975) ni à une inhibition de la PTH (PARSONS V. et coll., 1967) mais s'explique par l'effet antiostéoclastique puissant de la mithramycine (CORTES E.P. et coll., 1972).

En pratique, la mithramycine s'administre en perfusion à la posologie de 25 µg/kg. La première perfusion est souvent suffisante pour obtenir une réduction notable de l'hypercalcémie, quel que soit son niveau initial ; dans le cas contraire, les perfusions peuvent être répétées à raison d'une par jour pendant 3 à 5 jours (LEMAIRE V. et coll., 1975) où la posologie peut être portée à 50 µg/kg (KENNEDY B.J., 1970). La normalisation de la calcémie après une ou plusieurs perfusions persiste généralement une à deux semaines (LAROUCHE C. et coll., 1977). Les effets secondaires, recensés par KENNEDY chez 58 malades traités à forte posologie (50 µg/kg/perfusion ou plus) sont nombreux :

- nausées, vomissements, fièvre, malaise pendant la perfusion,
- cytolysé hépatique,

- élévation de l'urée, et rarement néphrite tubulo-interstitielle. La toxicité est favorisée par l'existence d'une insuffisance rénale pré-existante qui doit faire réduire la posologie à 10-15 µg/kg (VEYSSIER R. et coll., 1976).

En l'absence d'insuffisance hépatique et rénale et à condition de ne pas dépasser 25 $\mu\text{g/kg}$ et par perfusion, la mithramycine semble toutefois assez bien tolérée et représente le seul traitement, actuellement disponible, qui soit capable de réduire les hypercalcémies très sévères en bloquant l'efflux calcique de l'os. Les études ultérieures nous diront si le Cl_2MDP intra veineux est aussi efficace dans cette indication tout en étant beaucoup moins toxique.

f) Le Cl_2MDP et les autres traitements des hypercalcémies d'origine maligne.

1. Le Furosémide.

Le Furosémide est un diurétique de l'anse de Henlé qui inhibe la réabsorption tubulaire du calcium (TOFT M. et ROIN J., 1971) parallèlement à celle du sodium. Son utilisation dans le traitement des hypercalcémies malignes remonte à une dizaine d'années (SUKI W.N. et coll., 1970) et est assez large dans les services de réanimation lorsque l'hypercalcémie est sévère. Administré à la dose de 60 à 125 mg toutes les 1 à 3 heures, la Furosémide entraîne une calciurèse de 1 à 3 g/jour qui s'accompagne généralement d'une réduction importante de l'hypercalcémie. L'efficacité persiste en cas d'insuffisance rénale mais l'ototoxicité du Furosémide est alors accrue (LE GALL J.R. et GILLETTE J.F., 1972). L'usage du Cl_2MDP intra veineux ou de la mithramycine nous semble nettement préférable au Furosémide dans le traitement des grandes hypercalcémies pour deux raisons :

l'efficacité du Furosémide est obtenue au prix d'une diurèse horaire proche d'un litre, avec une concentration ionique urinaire relativement stable (environ 100 mEq/l de sodium et 20 mEq/l de potassium) mais qui nécessite une réhydratation massive et bien ajustée pour éviter des désordres hydroélectrolytiques. L'apparition d'une hypokaliémie chez ces malades hypercalcémiques constitue un risque cardiaque potentiel non négligeable (LAROUCHE C. et coll., 1977).

surtout, le Furosémide ne traite pas la cause de l'hypercalcémie, c'est-à-dire l'hyperabsorption osseuse. La calciurèse permet l'élimination rénale du calcium provenant de la résorption osseuse que le Furosémide semble même stimuler (LE GALL J.R. et GILLETTE J.F., 1972).

Ainsi, la tendance actuelle est de préférer les thérapeutiques antios-téoclastiques associées à une réhydratation correcte (LAROUCHE C. et coll., 1977).

2. *Le phosphore.*

Le phosphore par voie intraveineuse a été progressivement abandonné car il fait chuter la calcémie en provoquant la précipitation massive de phosphates de calcium qui se déposent dans tous les organes (rein, poumon, pancréas, artères, coeur), avec un risque lethal non négligeable (LAROCHE C. et coll., 1977).

Le phosphore administré par voie orale est beaucoup moins dangereux et permet généralement de corriger les hypercalcémies malignes modérées (HEATH D.A., 1980). Toutefois, le risque de calcifications ectopiques n'est pas négligeable même aux plus faibles posologies (DUDLEY F.I. et BLACKBURN C.R.B., 1970) et la tolérance digestive est souvent médiocre. Par ailleurs, la phosphothérapie ne corrige pas l'hyperrésorption osseuse et risque au contraire d'entraîner au long cours une stimulation parathyroïdienne.

Pour toutes ces raisons, l'emploi d'un antiostéoclastique comme le Cl_2MDP nous semble préférable.

3. *Les autres traitements.*

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont que très exceptionnellement indiquées dans le traitement des hypercalcémies malignes, même en cas d'insuffisance rénale induite par l'hypercalcémie (PARSON V. et coll. 1980), et ces méthodes ne permettent pas de freiner l'hyperrésorption osseuse. L'EDTA, qui chélate le calcium ionisé, est abandonné en raison de sa néphrotoxicité, de même que les perfusions de sulfate de sodium qui entraînent des accidents d'hypervolémie (LAROCHE C. et coll., 1977).

Enfin, citons quelques thérapeutiques d'intérêt mineur : l'indométhacine est rarement efficace dans le traitement des hypercalcémies malgré son intérêt théorique comme inhibiteur des prostaglandines. Les androgènes inhibent la résorption osseuse à des doses inutilisables en clinique (CAPUTO C.B. et coll., 1976). Les oestrogènes ne sont indiqués que dans le cas très particulier des cancers parathyroïdiens (SIGURDSSON G. et coll., 1973) et sont au contraire susceptibles d'aggraver les hypercalcémies métastatiques des cancers du sein (BOYLE I.T. et FOGELMAN I., 1980). Le propranolol ne trouve d'indication que dans le traitement des thyrotoxicoses avec hypercalcémies (RUDE R.K. et coll., 1976), la streptozotocine dans les hypercalcémies des insulinomes malins (DEWIS W.D. et coll., 1973).

En conclusion, le traitement des hypercalcémies d'origine maligne doit être envisagé dans deux situations différentes :

— *En présence d'une hypercalcémie sévère et mal tolérée*, la tendance actuelle est de préférer les médicaments antiostéoclastiques au Furosémide. La calcitonine a un effet très bref (6 à 8 heures), partiel et est inefficace dans 20 % des cas environ. La Mithramycine est actuellement le produit le plus efficace mais son emploi est limité par l'existence d'une insuffisance rénale et/ou hépatique et par ses effets secondaires. Les diphosphonates semblent être particulièrement intéressants : l'APD paraît très efficace pour réduire l'hypercalcémie par voie orale, mais son innocuité n'est pas prouvée. L'EHDP intraveineux à la dose de 100 à 500 mg par perfusion semble efficace mais ces posologies entraînent probablement une forte dépression de la minéralisation osseuse. Le Cl₂MDP en perfusion agit rapidement et puissamment sans effets secondaires chez les malades traités mais son innocuité rénale devra être contrôlée. Ces médicaments ne dispensent pas d'une réhydratation intensive, d'autant que les perfusions sodées augmentent la calciurie par inhibition compétitive de la réabsorption tubulaire de ces deux ions (KLEEMAN G.R. et coll., 1964).

— *Lorsque la phase aigue est passée, ou d'emblée lorsque l'hypercalcémie est bien tolérée, l'utilisation d'un antiostéoclastique est le seul traitement logique*. La calcitonine donne des résultats satisfaisants dans 80 % des cas, mais au prix d'injections quotidiennes difficilement compatibles avec une situation qui risque de se prolonger pendant plusieurs mois. L'EHDP per os est inefficace, et le Cl₂MDP administré oralement trouve là une indication de choix en raison de son efficacité et de sa bonne tolérance. La meilleure posologie à adopter, ainsi que la place du Cl₂MDP par rapport à l'APD dans cette indication, devront être précisées dans les études à venir.

C. LE Cl₂MDP DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERCALCEMIE DE L'HYPERPARATHYROIDIE PRIMITIVE.

L'hypercalcémie est d'intensité variable dans les hyperparathyroïdies primitives (H.P.P.), les calcémies les plus hautes étant le plus souvent associées aux concentrations les plus élevées de la iPTH (HABENER J.F. et POTTS J.T. Jr, 1978). Comme nous l'avons vu, l'hyperrésorption osseuse induite par la PTH est rarement le seul facteur en cause dans cette hypercalcémie puisque la PTH réduit la calciurie en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium (PEACOCK M. et coll., 1969) et augmente notablement l'absorption intestinale du calcium par le biais d'une stimulation de la production de 1,25 dihydroxyvitamine D3 (KAPLAN R.A. et coll., 1977).

L'exérèse chirurgicale de l'adénome parathyroïdien corrige l'hypercalcémie en quelques heures et représente le traitement logique de cette affection. Un traitement médical de l'hypercalcémie peut être toutefois nécessaire dans deux circonstances : soit dans la période pré-opératoire lorsque l'hypercalcémie est sévère, mal tolérée et aggrave le risque anesthésique, soit parce que l'intervention est impossible, qu'elle soit contre indiquée ou refusée par le malade.

Bien qu'une réduction sous cortisone de l'hypercalcémie dans une HPP prouvée ait été rapportée (GWINUP G. et SAYLE B., 1961), la cortisone et les corticoïdes sont inefficaces dans la majorité des cas dans cette indication (DENT C.E. et WATSON L., 1968). L'inefficacité de la cortisone administrée pendant 10 jours à la dose de 40 mg/j. à même été proposée comme test diagnostique pour différencier l'hypercalcémie de l'HPP des autres hypercalcémies (DENT C.E., 1956). La phosphothérapie orale permet souvent de réduire l'hypercalcémie (HABENER J.F. et POTTS J.T.Jr., 1978). Ce traitement a permis la normalisation de la calcémie jusqu'à l'accouchement chez deux femmes enceintes atteintes d'HPP (MONTORO M.N. et coll., 1980) mais il expose au risque de précipitations phospho-calciques dès que la phosphorémie est normalisée (HABENER J.F. et POTTS J.T.Jr., 1978). Une réduction de l'hypercalcémie par des oestrogènes a été signalée (GALLAGHER J.C. et NORDIN B.E.C., 1972). La mithramycine (25-50 µg/kg) est généralement efficace permettant la normalisation de la calcémie en quelques jours après une à trois perfusions mais nous avons vu que les effets secondaires sont importants. Ce traitement doit être évité si l'HPP s'accompagne d'une lithiase urinaire avec retentissement sur la fonction rénale.

Finalement, le traitement médical de l'hypercalcémie de l'HPP fait le plus souvent appel à la calcitonine. In vitro, la calcitonine inhibe la résorption osseuse induite par la PTH (ALIAPOULIOS M.A. et coll., 1966) mais un échappement survient généralement en 2 à 3 jours quel que soit le type de calcitonine utilisée (WENER J.A. et coll., 1972). Cliniquement, la réduction de l'hypercalcémie des HPP est rarement supérieure à 20 mg/l (HOSKINS D.J., 1980) et le mode d'administration injectable est peu compatible avec un traitement prolongé.

Récemment, SHERWOOD a mis en évidence une réduction du taux de la iPTH plasmatique chez des malades atteints d'HPP traités par la cimétidine à la dose de 1200 mg/j., suivie d'un rebond de la iPTH à l'arrêt du traitement (SHERWOOD J.K. et coll., 1979). Cet effet s'accompagne d'une disparition des signes cliniques alors que la réduction de l'hypercalcémie est inconstante (SHERWOOD J.K. et coll., 1980 a). Ainsi, la réduction des taux de iPTH sous cimétidine, confirmée sur plus de 30 malades atteints d'HPP s'expliquerait par un blocage de la synthèse ou de la libération de la PTH par

l'adénome (SHERWOOD J.K. et coll., 1980 b). Toutefois, ces résultats sont contestés (PALMER F.J. et coll., 1980) et ne mettent pas les malades à l'abri du danger que représente une hypercalcémie persistante.

Les diphosphonates ont fait l'objet de peu d'études dans le traitement de l'hypercalcémie des HPP. En effet, la tendance actuelle est de minimiser la responsabilité de l'os au dépend du rôle de l'hyperabsorption intestinale et de la réduction de la calciurie sous l'influence de la PTH. Chez 6 malades atteints d'HPP traités par l'EHDP, Kaplan note une réduction de 40 % de l'hydroxyprolinurie alors que l'hypercalcémie est peu modifiée (KAPLAN R.A. et coll., 1977 a). De même, l'hypercalcémie n'a pas été modifiée chez un hyperparathyroïdien traité par l'EHDP à la dose de 10 mg/kg/j pendant 3 mois (MEUNIER P.J. et CHAPUY M.C., 1978). Sous APD, BIJVOET note une réduction partielle de la calcémie qui se stabilise sous traitement à 112 mg/l. en moyenne (BIJVOET O.L.M., 1980). Nous ferons état des résultats obtenus avec le Cl₂MDP utilisé per os au cours de 2 études menées à Sheffield (Professeur R.G.G. RUSSELL) et à New-York (Université de Columbia - Professeur R.E. CANFIELD).

L'étude américaine a porté sur 10 malades atteints d'HPP traités en double aveugle contre placebo avec cross over pendant une durée totale de 6 mois. Les malades ont reçu du Cl₂MDP à la dose de 1600 mg/j pendant 3 mois et du placebo pendant 3 mois selon un ordre déterminé par randomisation (SHANE E. et coll., 1980). Avant traitement, la calcémie moyenne est de $113 \pm 1,7$ mg/l (normale 88 - 107 mg/l) et la iPTH est de 115 ± 18 μ leq/ml (normale <100).

Sous Cl₂MDP, la calcémie chute significativement ($106 \pm 1,9$ mg/l $p < 0,005$). La calciurie est réduite de 30 % (98 ± 10 mg/g. créat./24 h après contre 147 ± 30 mg/g. créat./24 h avant - $p < 0,02$), l'hydroxyprolinurie diminue de 15 % ($p < 0,05$). Les phosphatases alcalines sériques ne sont pas modifiées. La phosphorémie est réduite de $29 \pm 1,6$ mg/l. avant à $26 \pm 1,6$ mg/l. après Cl₂MDP ($p < 0,005$). La iPTH s'élève légèrement sous Cl₂MDP ($+ 20 \pm 8$ % - $p < 0,02$) ainsi que l'AMP cyclique urinaire ($+ 16 \pm 6$ % - $p < 0,02$). Les auteurs concluent à l'efficacité du Cl₂MDP pour réduire l'hypercalcémie des malades atteints d'HPP (SHANE E. et coll., 1980).

Des résultats comparables ont été obtenus dans l'étude anglaise portant sur 4 malades atteints d'un HPP traités par Cl₂MDP (1000 à 2000 mg/j) pendant 6 semaines à 3 mois (DOUGLAS D.L. et coll., 1980 b). Chez les 4 malades, l'hypercalcémie décroît sous Cl₂MDP et se stabilise à la limite supérieure des valeurs normales. Ce "plateau" n'est pas influencé par l'augmentation de la posologie de 1000 à 2000 mg/jour. Trois des quatre malades présentaient avant traitement un haut niveau de remodelage osseux avec une

élévation des phosphatases alcalines sériques, de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie. Ces deux derniers paramètres sont normalisés sous Cl_2MDP alors que les phosphatases alcalines sériques restent élevées chez 2 de ces trois malades. Les taux de iPTH et de la réabsorption tubulaire du phosphore ne sont pas modifiés sous Cl_2MDP . Trois des quatre malades ont subi à l'issue du traitement une parathyroïdectomie qui a confirmé le diagnostic (DOUGLAS D.L et coll., 1980 b).

Ainsi, l'emploi du Cl_2MDP dans les hypercalcémies dues à un adénome parathyroïdien a un double intérêt :

– *physiopathologique, puisqu'il permet de dissocier les effets osseux et rénaux de la PTH chez l'homme* : la part de l'hypercalcémie liée à une hyper-résorption osseuse est bloquée par le Cl_2MDP alors que la part de l'hypercalcémie liée à l'action rénale et intestinale de la PTH n'est pas influencé par le Cl_2MDP qui ne modifie ni l'excrétion rénale du calcium ni la sécrétion de 1,25 dihydroxyvitamine D3 induite par la PTH (cf. chapitre I). Ainsi, chez les hyperparathyroïdiens en insuffisance rénale, le Cl_2MDP a permis de normaliser complètement la calcémie (DOUGLAS D.L. et coll., 1980 c). ***Il semble bien que l'os soit le principal responsable de l'hypercalcémie*** puisque sous Cl_2MDP la calcémie se stabilise entre 100 et 108 mg/l chez tous les malades. Par ailleurs, il est intéressant de noter que dans les deux études rapportées, les phosphatases alcalines ne sont pas réduites sous Cl_2MDP : la persistance sous Cl_2MDP d'une activité ostéoblastique stimulée par la PTH offre la possibilité de ***découpler le B.M.U.*** en faveur de l'apposition osseuse.

– *thérapeutique, puisque le Cl_2MDP offre la possibilité de réduire l'hypercalcémie des HPP à des valeurs subnormales* par un traitement oral dénué d'effets secondaires et de contre indications. Le Cl_2MDP a d'autant plus de chances d'être efficace que l'hypercalcémie est sévère puisque dans ce cas, la part de l'hyper-résorption osseuse dans l'hypercalcémie est prépondérante (PARFITT A.M., 1979).

* * *

CHAPITRE IV

EFFETS DU Cl_2 MDP DANS L'OSTEOPOROSE D'IMMOBILISATION

L'une des manifestations les plus frappantes de l'immobilisation prolongée est le développement rapide d'une ostéoporose accentuée, accompagnée de modifications importantes du métabolisme phosphocalcique. Cette pathologie a suscité un regain d'intérêt depuis une vingtaine d'années, à l'occasion des premiers vols spatiaux, la raréfaction osseuse étant un problème préoccupant chez les cosmonautes en apesanteur. Par ailleurs, l'ostéoporose d'immobilisation (OPI) est un modèle d'ostéoporose aiguë, facile à réaliser expérimentalement, et permettant de juger l'efficacité des thérapeutiques osseuses.

Le Cl_2MDP a été logiquement testé dans l'OPI en raison des propriétés antiostéoclastiques de ce produit et des connaissances actuelles sur la physiopathologie de l'OPI qui implique une hyperostéoclastose de développement rapide.

A. L'OSTEOPOROSE D'IMMOBILISATION.

I. Etiologie.

a) Circonstances de survenue.

L'OPI généralisée, qui doit être distinguée de l'ostéoporose post-traumatique localisée, de pathogénie différente, peut survenir au cours de circonstances variées :

- fractures nécessitant une immobilisation générale prolongée,
- paralysies musculaires en rapport avec une atteinte du système nerveux central, de la moëlle épinière ou des nerfs périphériques,
- inactivité majeure liée à une pathologie musculaire ou articulaire, et à toute autre maladie systémique entraînant une immobilisation prolongée,
- enfin, apesanteur chez les cosmonautes (PACE N., 1977).

b) Etiologie.

La cause exacte de l'OPI demeure obscure, mais on invoque 4 facteurs d'importance inégale.

1. Le facteur mécanique.

Reconnu depuis ALBRIGHT (ALBRIGHT F. et coll., 1941), il est le plus évident mais ne peut rendre compte de la totalité des troubles. La mise en charge du squelette lors de la verticalisation est indispensable à l'intégrité de l'os (EPKER B.N. et FROST H., 1965). La traction périostée exercée par les muscles et les tendons joue aussi probablement un rôle important.

Les constatations cliniques se sont appuyées récemment sur la connaissance des *phénomènes électriques et piezo-électriques au niveau de l'os* (BASSETT C.A.L., 1968 - ERIKSSON L., 1976 - SEDEL L. et CHRISTELL P., 1978) : l'os génère des courants électriques lorsqu'il est soumis à des contraintes mécaniques. Il est prouvé que les contraintes physiologiques subies par l'os induisent des courants ioniques proportionnels à ces contraintes et variant en fonction de la fréquence d'applications de ces contraintes. La nature exacte de ces courants n'est pas formellement établie, mais leur forme et leur intensité est sous la dépendance du contenu hydrique et ionique du milieu. Ces courants sont finalement peu dépendants de la présence des cristaux d'apatites et seraient plutôt liés à la périodicité du collagène.

Le rôle exact de ces courants électriques osseux n'est pas établi de façon indiscutable. Toutefois, son rôle physiologique dans la transmission de l'information reliant la contrainte mécanique au remodelage osseux est probable. Ainsi, la stimulation électrique des foyers de fracture ou des pseudarthroses entraîne globalement une stimulation de l'ostéogénèse et une accélération de la vitesse de formation du cal.

Ainsi, l'absence d'électricité induite dans l'os immobilisé est une hypothèse séduisante pour expliquer au moins partiellement les perturbations du remodelage induites par le défaut de stimulation mécanique au niveau de l'os.

2. Le facteur neurologique.

L'atteinte du système nerveux autonome responsable de modifications vasomotrices a paru prédominante à certains auteurs (LICHWITZ A. et PARLIER R., 1964 - PACE N., 1977).

3. Le facteur vasculaire.

Il semble actuellement *le facteur principal*. Les phénomènes de stase qui accompagnent l'immobilisation (SEMB H., 1969) rendent compte d'ailleurs des phénomènes mécaniques (VALDERRAMA J.F. et TRUETA J., 1965) et nerveux (DUNCAN C.P. et SHIM S.S., 1977). Il existe au cours de l'immobilisation une ouverture des shunts artérioveineux, une augmentation de la pression médullaire intra-osseuse et une stase veineuse (GALIBERT P., 1961 - SEMB H., 1969 - HARDT A.B., 1972 - CHANTRAINE A., 1971), toutes modifications capables de perturber le fonctionnement des cellules osseuses (JENDRUCKO R.J. et coll., 1976).

4. Le facteur endocrinien.

Le rôle de la PTH est discuté : BURKHARDT et JOWSEY n'observent pas d'OPI chez le chien après thyro et/ou parathyroïdectomie (BURKHARDT J.M. et JOWSEY J., 1967) alors que LINDGREN obtient une ostéoporose dans les mêmes conditions, (LINDGREN U., 1976).

En fait, il ne semble pas que la PTH joue un rôle dans le déclenchement de l'OPI, puisque les taux initiaux de PTH, de même que ceux de la calcitonine, sont toujours bas (CHANTRAINE A. et coll., 1979). Par contre, une montée de la PTH peut intervenir dans un deuxième temps, secondairement à l'hyperphosphorémie, et peut-être secondairement à un traitement anti-ostéoclastique, bien qu'aucune preuve de ces hypothèses n'ait été actuellement apportée.

Le rôle possible d'autres facteurs endocriniens (MINAIRE P., 1979) en rapport avec des perturbations des fonctions surrénaliennes, testiculaires, ovariennes, rénales ou digestives n'est pas connu, mais l'influence possible d'un hypercorticisme transitoire lié au stress secondaire à l'immobilisation ou à sa cause est une hypothèse qui mériterait d'être contrôlée par des dosages systématiques des corticostéroïdes urinaires et sanguins chez l'immobilisé.

II. La perte osseuse de l'ostéoporose d'immobilisation.

a) Moyens d'étude.

Les études expérimentales ont porté sur le rat, le lapin, le chien et le singe, l'immobilisation d'un membre étant obtenue à l'aide d'un plâtre, ou par section tendineuse ou nerveuse. La perte osseuse peut être

évaluée par radiomorphométrie ou morphométrie directe, par évaluation du contenu minéral de l'os, par l'étude de la balance calcique, par l'étude des propriétés mécaniques de l'os. Peu d'auteurs ont fait une étude histodynamique et histomorphométrique de l'os immobilisé, seule méthode capable d'analyser directement les mécanismes cellulaires et tissulaires de la perte osseuse.

Les résultats obtenus sont souvent discordants, en raison des conditions expérimentales peu comparables : animaux d'espèces et d'âges différents, durée d'immobilisation très variable, étude de l'os cortical ou de l'os spongieux, méthodes d'évaluation diverses.

Par ailleurs, les études sur l'homme sont peu nombreuses et le plus souvent indirectes. Seuls deux auteurs ont étudié le retentissement histodynamique de l'immobilisation sur l'os humain (MINAIRE P. et coll., 1974 - CHANTRAINE A., 1979).

b) La perte osseuse au cours de l'O.P.I.

1. Etudes expérimentales chez l'animal :

1.1. L'intensité de la perte osseuse est variable suivant l'espèce et l'âge, mais surtout selon la durée d'immobilisation. Chez des chiens dont un membre était immobilisé par un plâtre, pendant une période allant de 2 à 40 semaines, JAWORSKI a montré à l'aide de mesures radiomorphométriques et histomorphométriques que la perte osseuse se déroulait en *3 étapes* : une première étape où la perte osseuse est très rapide, déjà appréciable à 2 semaines, maximale à la sixième semaine (16 %), suivie d'une récupération de la masse osseuse qui retrouve sa valeur initiale à la 12^{ème} semaine. La deuxième étape est caractérisée par une perte osseuse plus lente mais plus importante (50 %). La troisième étape débutant de la 24^{ème} à la 32^{ème} semaine suivant l'os analysé, se traduit par une stabilisation de la masse osseuse à 30-50 % de sa valeur initiale (UHTHOFF H.K. et JAWORSKI Z.F.G., 1978). Une telle évolution en 3 phases avait déjà été notée mais non quantifiée (LANDRY M. et FLEISCH H., 1964).

Dans l'étude de JAWORSKI, fondée sur l'analyse de l'os cortical, l'évolution des paramètres de résorption est parallèle à celle de la masse osseuse. La perte osseuse dans la première phase se fait au détriment des trois enveloppes mettant en présence les surfaces osseuses de l'os cortical et les tissus conjonctifs ou médullaires de voisinage : les surfaces sous périostées, les surfaces endhaversiennes au niveau des lumières haversiennes de la corticale, et l'endoste sous-cortical. Dans la deuxième étape, la perte osseuse se fait essentiellement au dépend des surfaces sous-périostées. Il est intéressant de

noter que dans une étude ultérieure portant sur des chiens plus âgés, la perte osseuse est moins importante (40 %), se fait préférentiellement au dépend de l'endoste sous-cortical, et s'accompagne d'une dépression de la formation osseuse de 30 % environ (JAWORSKI Z.F.G. et coll., 1980). Une étude faite sur la corticale d'os longs de rats immobilisés a montré le rôle de la population ostéocytaire dans l'ostéoporose d'immobilisation (MANEGOLD C. et KREMPIEN B., 1980) : l'immobilisation induit un accroissement significatif du nombre des grands ostéocytes actifs logés dans de vastes lacunes, augmentation qui se fait au détriment de la population des petits ostéocytes inactifs. Cet effet est interprété comme une réponse accrue des ostéocytes à la PTH lors de l'immobilisation, sans augmentation de la sécrétion de PTH, puisque les os des membres témoins non immobilisés ne présentent pas de telles anomalies cellulaires.

2. Chez l'homme.

2.1. Données histologiques.

Elles confirment les données expérimentales et les mesures indirectes chez l'homme comme celles de DONALDSON qui observe chez 3 volontaires alités pendant 30 à 36 semaines une perte du minéral osseux de 25 à 45 % (DONALDSON C.L. et coll., 1970).

MINAIRE (MINAIRE P., 1973 - MINAIRE P. et coll., 1974) a étudié le retentissement osseux de l'immobilisation chez 28 immobilisés dont 22 par lésions médullaires. 34 biopsies osseuses iliaques ont été pratiquées après une durée d'immobilisation variable de une semaine à 8 ans, moins de 22 semaines dans 22 cas, et lues dans le laboratoire d'Histodynamique Osseuse, Faculté Alexis Carrel LYON (Professeur MEUNIER) selon des méthodes déjà exposées.

La diminution du volume trabéculaire osseux est précoce, débutant dans la première semaine et se poursuit jusqu'à la 25ème semaine où elle atteint 33 % de la valeur initiale. Puis la masse osseuse se stabilise à un niveau ($V.T.O. = 12,1 \pm 1,7 \%$) légèrement supérieur au seuil fracturaire vertébral qui est de 11 % (COURPRON P. et coll., 1973). Le risque fracturaire débute à 14 %, mais est maximum lorsqu'on atteint la valeur de 11 %.

Cette baisse de la masse osseuse s'accompagne d'un amincissement des corticales, d'un accroissement de leur porosité, d'une augmentation significative des surfaces de résorption ostéoclastiques, d'un élargissement faible et tardif (11ème semaine) des lacunes périostéocytaires traduisant probablement une réaction parathyroïdienne secondaire.

Inversement, les paramètres reflétant la formation osseuse sont déprimés : le volume ostéoïde (relatif et absolu) chute précocement puis se stabilise à une valeur normale. La vitesse de calcification est constamment effondrée et les mesures les plus tardives par rapport au début de l'immobilisation ne montrent pas de retour à la normale. Le volume absolu de la population médullaire varie, mais sans corrélation avec l'involution osseuse comme on peut l'observer dans l'ostéoporose sénile (COURPRON P. et coll., 1971).

Il est intéressant de noter que *la perte osseuse totale dépend du capital osseux de départ* : ainsi la réduction du V.T.O. est majeure chez les sujets jeunes (pouvant atteindre 50 % en 6 mois chez un sujet de 17 ans par exemple), alors qu'une étude portant sur 30 vieillards alités avait montré une baisse de 4 à 6 % du V.T.O. (VIGNON G. et coll., 1970). Il est vrai que l'étude ci-dessus a porté sur des sujets moins strictement immobilisés que les sujets atteints de paraplégie post-traumatique explorés par P. MINAIRE.

CHANTRAINE étudiant 52 biopsies osseuses dont 41 iliaques chez 34 immobilisés (27 paraplégiques et 7 tétraplégiques) constate aussi une perte osseuse précoce, moins importante toutefois que chez les malades de MINAIRE (CHANTRAINE A., 1979).

2.2. *Interprétation histodynamique du retentissement osseux de l'immobilisation.*

Selon les théories de FROST (FROST H., 1972 - 1973), le remodelage osseux, phénomène cellulaire s'exerçant au niveau de l'os spongieux, de l'endoste, de l'os haversien et du périoste, détermine la vitesse de renouvellement du tissu osseux, la quantité d'ostéoïde, l'équilibre entre les surfaces de résorption et d'apposition osseuse et en définitive, l'existence de gain ou de perte d'os en certains points du squelette. Ce remodelage est la résultante des activités des *BMU (Basic Multicellular Unit)* dont chacun est le siège de trois phénomènes successifs : activation (A) du processus de différenciation des cellules osseuses à partir des cellules mésenchymateuses, puis résorption (R) par un nombre d'ostéoclastes déterminé par l'activation précédente, puis formation osseuse (F) par des ostéoblastes qui réparent plus ou moins complètement la perte osseuse créée par les ostéoclastes.

La *séquence A - R - F* normale dure environ 120 jours (R = 30, F = 90). Toute intervention extérieure à l'os (mécanique, pharmacologique ou endocrinienne) qui vient modifier la "natalité" des nouveaux BMU, provoque un "*transient*", modification transitoire de la dynamique de l'os qui cède la place à un nouveau "*steady state*" ou état d'équilibre du remodelage osseux.

A la lumière de ces hypothèses, MINAIRE et MEUNIER interprètent initialement la perte osseuse de l'immobilisation comme étant liée à un allongement de durée de vie des BMU (MINAIRE P. et coll., 1974). Certains BMU avorteraient au stade de résorption et n'atteindraient jamais le stade d'ostéof ormation réparatrice, ce qui expliquerait l'intensité et la rapidité de la raréfaction osseuse.

A la suite de ses travaux sur le chien beagle, qui possède un système osseux, notamment haversien, tout à fait comparable à l'homme, JAWORSKI interprète la première étape de la perte osseuse comme étant liée à une activation (A) accrue des BMU. La deuxième étape de perte osseuse plus lente serait caractérisée par un découplage des BMU : persistance d'une activation des ostéoclastes et de la résorption alors que la différenciation et l'activité ostéoblastiques décroissent (JAWORSKI Z.F.G. et coll., 1980).

En dernière analyse, il semble que la perte osseuse de l'immobilisation puisse s'expliquer par les deux mécanismes, intervenant séquentiellement (MINAIRE P., 1980) :

- . la première étape, caractérisée par une perte osseuse rapide traduit probablement une *activation des BMU* avec recrutement de nombreux ostéoclastes, expliquant ainsi la tendance à la réparation par reprise de l'ostéogénèse observée chez l'animal entre la 8ème et la 12ème semaine, lorsque les BMU sont arrivés dans leur phase de formation.

- . La deuxième étape de perte osseuse lente qui se poursuit jusqu'au 6ème mois est compatible avec un allongement de vie des BMU, avec allongement relatif de la phase de résorption et *dépression ostéoblastique*.

- . Dans la troisième étape, nouveau "steady state", le turn over est redevenu normal mais l'os se stabilise à un niveau très inférieur à la masse osseuse initiale.

Ces explications physiopathologiques sont en accord avec les modalités de réponse de l'os aux agressions (FROST H., 1973) : pour JAWORSKI (UHTHOFF H.K. et JAWORSKI Z.F.G., 1978) la première étape correspondrait à une réponse non spécifique de l'os sous la dépendance des phénomènes vasculaires, alors que la deuxième phase correspondrait à une réponse spécifique de l'os aux perturbations vasculaires et surtout mécaniques entraînées par l'immobilisation. Il y a donc un double mécanisme dans la perte osseuse : une multiplication des ostéoclastes sur laquelle pourront agir des médicaments antiostéoclastiques et une dépression de l'activité ostéoblastique au niveau tissulaire et cellulaire n'offrant que peu de prise aux thérapeutiques dans la mesure où les médicaments stimulant les ostéoblastes restent à découvrir.

3. L'ostéoporose d'immobilisation est-elle réversible ?

Il s'agit là d'un point crucial, encore très controversé. Chez l'animal, une réparation de la perte osseuse a été rapportée (GEISER M. et TRUETA J. 1958), mais le plus souvent la raréfaction osseuse est irréversible (MATTSON S., 1972 - LINDGREN U. et MATTSON S., 1977).

Chez l'homme, les résultats sont contradictoires :

- certains auteurs ont mis en évidence une amélioration des signes radiographiques et de la densité osseuse après remise en charge du squelette (DONALDSON C.L. et coll., 1970 - CHANTRAINE A., 1979), notamment après des vols spatiaux (MACK P.B. et La CHANCE P.L., 1967 - HATTNER R.S. et Mac MILLAN D.E., 1969), mais le délai pour obtenir une réparation complète était toujours très long (6 à 9 mois).

A l'inverse, beaucoup d'auteurs nient la possibilité d'une récupération, (MOLDAWER M., 1958 - NILSSON B.E.R., 1966 - ROSE G.A., 1970).

L'explication de ces résultats contradictoires réside probablement dans la durée très variable des immobilisations rapportées :

- la première phase de perte osseuse rapide est probablement réversible si le sujet est remobilisé, du fait de l'activation des BMU,
- par contre, dans la deuxième et surtout dans la troisième phase où l'os est stabilisé, une réparation osseuse paraît difficilement concevable spontanément, puisque le turn over osseux est redevenu normal.

En conclusion, l'immobilisation quelle qu'en soit la cause entraîne chez tous les individus une diminution de la masse osseuse, aussi bien dans le spongieux que dans les corticales, d'autant plus intense que l'individu est plus jeune.

Cette ostéoporose, semblable à celle observée chez l'animal est très précoce et se stabilise à partir du 6ème mois à un niveau proche de celui du seuil fracturaire. La raréfaction osseuse s'explique à la fois par une résorption ostéoclastique accrue et par une dépression transitoire de l'ostéof ormation. Cette perte osseuse est durable et probablement irréversible, malgré la remobilisation, au-delà d'un certain temps.

III. Les modifications des paramètres biologiques phosphocalciques accompagnant l'ostéoporose d'immobilisation.

Elles ont été analysées par MINAIRE (MINAIRE et coll., 1975) sur une série de 68 malades immobilisés.

a) La calcémie.

Elle reste habituellement normale. La constatation d'une hypercalcémie est rare. Toutefois, une hypercalcémie sévère (130 - 140 mg/l) peut s'observer chez l'adolescent et chez le jeune adulte qui possèdent un os très actif. Elle correspond à un déséquilibre brutal entre une ostéogénèse fortement inhibée et une résorption accrue. Lorsque le calcium ainsi libéré par l'os déborde les possibilités d'épuration du rein, l'hypercalcémie apparaît (MINAIRE P. et coll., 1977 - BAGLIN A. et coll., 1978).

b) La phosphorémie.

Elle est légèrement élevée au début de l'immobilisation, supérieure à 45 mg/l., puis se normalise progressivement. Cette élévation contribue probablement à déclencher une réaction parathyroïdienne secondaire.

c) La calciurie.

Une hypercalciurie apparaît dès les premiers jours de l'immobilisation, atteint son maximum en 10 semaines (390 mg/j. en moyenne pour MINAIRE) et se normalise lors de la remise en charge. Elle contribue largement à la genèse de la lithiase urinaire, très fréquente chez les immobilisés.

d) La phosphaturie.

Elle augmente rapidement dans les premières semaines, mais par la suite les quantités excrétées sont très variables.

e) Les phosphatases alcalines sériques.

Leur élévation paraît indépendante de l'état du remodelage osseux à l'échelle du squelette entier et traduit généralement la survenue de para-ostéoarthropathies. Le taux des P.A. permet alors d'en suivre l'évolution (FURMAN R. et coll., 1970).

f) L'hydroxyprolinurie.

L'hydroxyprolinurie totale est élevée dès le début de l'immobilisation (160 mg/24 h environ pour MINAIRE), les chiffres les plus élevés se rencontrant dans les lésions neurologiques majeures, notamment médullaires. Elle diminue rapidement dès la deuxième semaine, se stabilisant ultérieurement à un taux qui reste pathologique (autour de 90 mg/jour environ).

Toutefois, l'OHP totale n'est pas un bon paramètre de la résorption osseuse chez l'immobilisé, car son excrétion urinaire reflète aussi la dégradation du collagène extra-osseux, cutané et tendineux ainsi que la formation du collagène des paraostéoarthropathies neurogènes par l'hydroxyproline liée à des peptides non dialysables.

C'est pourquoi il semble préférable de doser aussi les glycosides d'hydroxylysines : le galactosyl hydroxylysine reflète surtout le catabolisme du collagène osseux, alors que le glycosyl galactosyl hydroxylysine reflète le catabolisme du collagène cutané (CLAUS-WALKER J. et coll., 1977).

g) Corrélations entre les anomalies biologiques et les remaniements histologiques (MINAIRE P. et coll., 1974).

Globalement, il existe une corrélation significative entre les surfaces de résorption et l'hydroxyprolinurie.

De même, l'élargissement des lacunes périostéocytaires est concomittent de la normalisation de la phosphorémie, ces deux phénomènes traduisant probablement la réaction parathyroïdienne secondaire bien que l'on manque dans la littérature de données précises récentes sur l'évolution des taux de PTH chez les immobilisés. Une corrélation entre les phosphatases alcalines sériques et l'apposition osseuse est impossible du fait du développement fréquent des paraostéoarthropathies. Les modifications en fonction du temps de la résorption ostéoclastique, du volume ostéoïde absolu, de l'hydroxyprolinurie et de la calciurie sont cohérentes avec les modifications du BMU telles que nous les avons décrites.

IV. Justification de l'emploi du Cl₂MDP dans l'ostéoporose d'immobilisation.

Il n'existe pas actuellement de traitement capable d'enrayer le cours de l'ostéoporose d'immobilisation. Outre la parathyroïdectomie (BURKHARDT J.M. et JOWSEY J., 1967 - LINDGREN J.U., 1976) les traitements essayés chez l'animal ont été peu convaincants, que ce soit l'Oestradiol et la

Testostérone (ARMSTRONG W.D. et coll., 1945), l'acétazolamide (CONAWAY H.H. et coll., 1973), le glucagon (WOODWARD A.H. et JOWSEY J., 1972), le fluor (STEINBERG M.E. et coll., 1973 - ROSENQUIST J.B. et coll. 1977), ou même la calcitonine (MUHLBAUER R.C. et coll., 1971) qui induit une réaction parathyroïdienne intense (CHIROFF R.T. et JOWSEY J., 1970).

Etant donné l'augmentation de la résorption qui caractérise l'ostéoporose d'immobilisation, il était logique de tester le Cl_2MDP , d'autant que, comme on l'a vu, ce produit s'est avéré efficace sur l'O.P.I. chez l'animal (FLEISCH H. et coll., 1969 - MICHAEL W.R. et coll., 1971 - MUHLBAUER R.C. et coll., 1971 - LANE J.M. et STEINBERG M.E., 1973 - MARTINO L.J. et SEIDEMAN B., 1980).

Inversement l'EHDP qui était moins efficace expérimentalement est sans intérêt dans l'ostéoporose d'immobilisation chez l'homme (LOCKWOOD D.R. et coll., 1975) : chez des volontaires alités pendant 20 semaines, l'EHDP à faible dose (5 mg/kg/jour) est sans effet sur la perte osseuse ; à fortes doses (20 mg/kg/jour) l'EHDP n'entraîne qu'une réduction faible et tardive de l'hydroxyprolinurie, sans modification de la perte osseuse mesurée par densitométrie, alors même que le traitement est commencé 3 jours avant l'immobilisation.

B. EFFETS DU Cl_2MDP SUR LA PERTE OSSEUSE DU PARAPLEGIQUE

L'expérimentation que nous décrivons a été menée sous la direction du Professeur Agrégé P. MINAIRE dans le service du Professeur J. BOURRET Service de Rééducation Fonctionnelle - Hôpital Henry Gabrielle, 69230, Saint Genis Laval. Les biopsies osseuses ont été examinées au laboratoire d'Histodynamique Osseuse, Faculté Alexis Carrel, LYON (Professeur MEUNIER). Les résultats de cette étude sont en cours de publication (MINAIRE P. et coll., 1980 a et b - MINAIRE P. et coll., à paraître).

I. Matériel et méthodes d'étude.

a) *Les malades.*

L'étude a porté sur 21 sujets atteints de paraplégie traumatique de niveau neurologique compris entre D1 et D12, comprenant 17 hommes et 4 femmes, d'âge moyen 29 ans (extrêmes : 15-54 ans). Tous présentaient une paralysie complète tout au long de l'étude, sans troubles respiratoires majeurs, ni fractures des membres.

Le traitement a été entrepris moins de 30 jours après l'installation de la paraplégie (moyenne : 17,6 jours - extrêmes : 6-29 jours). L'étude a duré au minimum 6 mois, comprenant 3 mois et demi de traitement et 3 mois au moins de surveillance après l'arrêt du traitement.

b) Le traitement.

Les 21 malades furent divisés en 3 groupes de 7 (groupe I, II et III) selon un code tiré au hasard et en double aveugle.

- le groupe I a reçu un placebo,
- le groupe II a reçu 400 mg/jour de Cl₂MDP soit deux capsules à 200 mg,
- les malades du groupe III ont reçu 1600 mg/jour de Cl₂MDP soit 8 capsules à 200 mg.

Les capsules étaient ingérées en une seule prise chaque matin, deux heures après le petit déjeuner.

c) La surveillance biologique.

Les examens suivants ont été pratiqués avant le traitement, à deux semaines, un mois, puis tous les mois : calcémie, phosphorémie, phosphatases alcalines sériques, créatininémie, transaminases SGO et SGP, numération et formule sanguines. Les urines furent collectées pendant trois jours consécutifs pour mesure de la calciurie, de la phosphaturie, de l'hydroxyprolinurie totale et non dialysable. Les mesures ont été faites sous un régime sans collagène commencé deux jours avant les mesures, soit cinq jours au total.

d) Les examens paracliniques.

Une étude densitométrique selon la méthode d'absorption gamma de Cameron (CAMERON J.R. et SORENSEN J.A., 1963) modifiée par BERARD (BERARD E., 1975) a été faite sur le tiers inférieur du tibia droit afin d'apprécier le contenu minéral osseux avant traitement puis à 3 et 6 mois.

Des radiographies superposables du fémur gauche de face ont été pratiquées avant et après traitement en utilisant les mêmes constantes. L'épaisseur de l'os de périoste à périoste (P) et la distance entre l'endoste sous cortical interne et externe (E), ont été mesurées au tiers moyen du fémur à l'aide d'un Vernier au 1/10ème mm.

L'épaisseur de la corticale (C) a été calculée selon la formule :

$$C = \frac{P-E}{2}$$

L'étude histomorphométrique a été faite sur des biopsies non décalcifiées de la crête iliaque prélevées avant et en fin de traitement. Un double marquage par la tétracycline a été effectué sur les biopsies post-thérapeutiques. Les 10 paramètres suivants ont été mesurés, selon les techniques déjà exposées : densité osseuse totale (BOYCE B.F. et coll., 1978), volume trabéculaire osseux (V.T.O.), épaisseur des corticales, surfaces de résorption ostéoclastique, nombre d'ostéoclastes par mm², volume ostéoïde relatif, surfaces ostéoïdes, indice d'épaisseur de l'ostéoïde, surface des lacunes périostéocytaires, vitesse de calcification.

Les résultats ont été analysés statistiquement avec analyse de variance et test de student pour séries appariées.

II. Résultats.

a) Effets du Cl₂MDP sur les paramètres biologiques. (Tableaux XXIX et XXX).

1. La calcémie. (Figure 49).

Chez les sujets témoins recevant un placebo (groupe I), la calcémie s'élève de façon significative ($p < 0,05$) jusqu'aux limites supérieures de la normale, avec un pic atteint six semaines après l'installation de la paraplégie, puis décroît lentement.

Chez les sujets traités aux deux posologies cette élévation ne se produit pas.

2. La phosphorémie.

L'élévation modérée de la phosphorémie notée dès le début du traitement n'est pas significativement différente dans les trois groupes, mais apparaît plus marquée dans le groupe de malades sous placebo.

3. Les phosphatases alcalines sériques.

Elles s'élèvent légèrement chez les malades traités mais de façon non significative.

4. La calciurie et l'hydroxyprolinurie. (Figures 50 et 51).

Ces deux paramètres sont nettement élevés dans le groupe placebo, avec un pic entre 4 et 8 semaines. La différence est significative par rapport

		0	2 semaines	1 mois	2 mois	3 mois
Sang						
	P	88	94	102	99	98
Calcium	400	94	93	93*	95	98
(mg/l)	1600	94	96	94*	93	97
Urines						
Hydroxypro-	P	70	121	180	92	80
line/	400	62	61	72	71	80
créatinine	1600	59	54*	54*	56*	53*
(mg/g/24 h)						
Calcium/	P	115	295	491	238	254
Créatinine	400	225	176	186	244	194
(mg/g/24 h)	1600	209	109*	134*	136*	111*

Tableau XXIX : Evolution des paramètres biologiques (moyennes) au cours du traitement dans chacun des 3 groupes (placebo, 400 mg/j., 1600 mg/j) (MINAIRE P. et coll., 1980 b).

* = p < 0,05 comparé au groupe placebo.

		M O I S				
	Pré- traite- ment	1	2	3	4	5
Phosphorémie						
Placebo	51 ± 3	54 ± 3	58 ± 2	60 ± 5	47 ± 3	49 ± 3
400	49 ± 1	53 ± 4	53 ± 3	53 ± 2	51 ± 3	48 ± 3
1600	48 ± 3	56 ± 5	54 ± 1	50 ± 4	46 ± 3	51 ± 3
Phosphatases alcalines sériques (UB/l)						
Placebo	4,9 ± 0,5	4,9 ± 0,5	5,5 ± 0,7	4,0 ± 0,7	4,3 ± 0,8	4,7 ± 0,5
400	4,2 ± 0,1	5,3 ± 0,8	6,2 ± 1,1	5,3 ± 1,4	4,8 ± 1,3	5,25 ± 2,2
1600	4,5 ± 0,8	5,4 ± 0,9	5,5 ± 1,2	5,5 ± 0,6	4,6 ± 1,1	4,5 ± 1,6

± S.D.

Tableau XXX : Phosphorémie et phosphatase alcaline sérique pendant les 3 mois de traitement et pendant 2 mois après arrêt du Cl₂MDP (d'après MINAIRE P. et coll. à paraître).

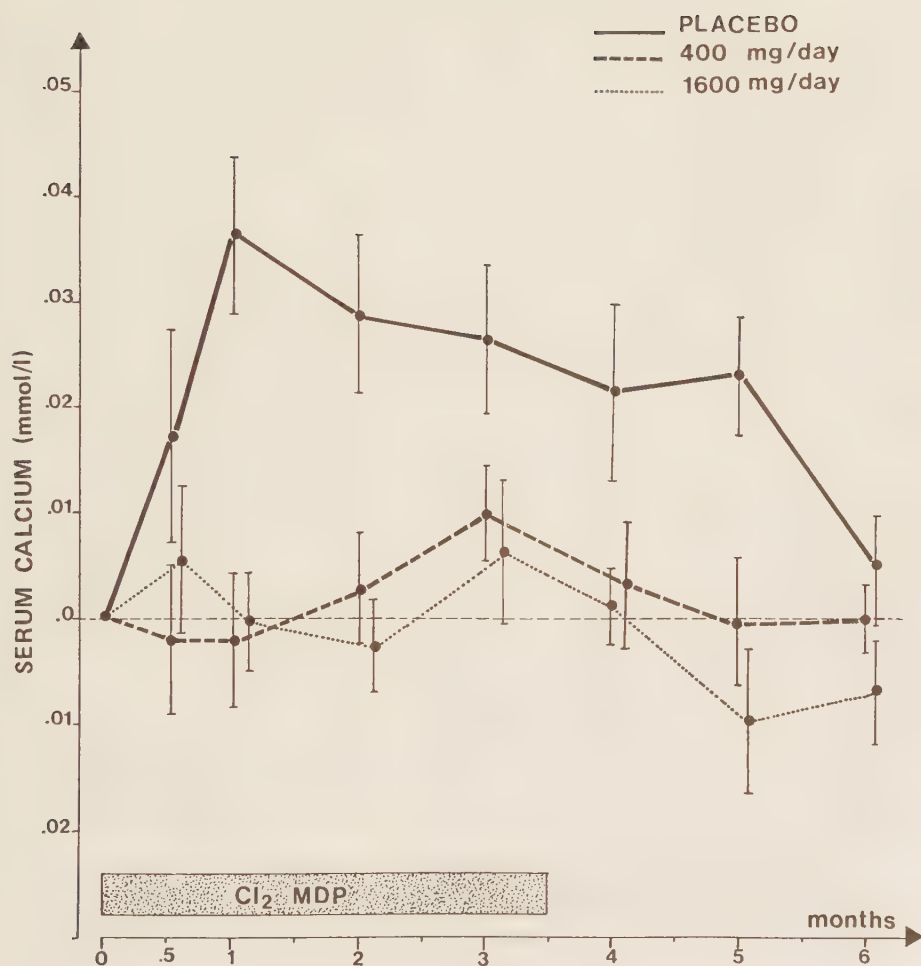


Figure 49 : Variations comparées de la calcémie sous Cl₂MDP (400 et 1600 mg/jour) et sous placebo chez 21 paraplégiques (MINAIRE P. et coll., à paraître).

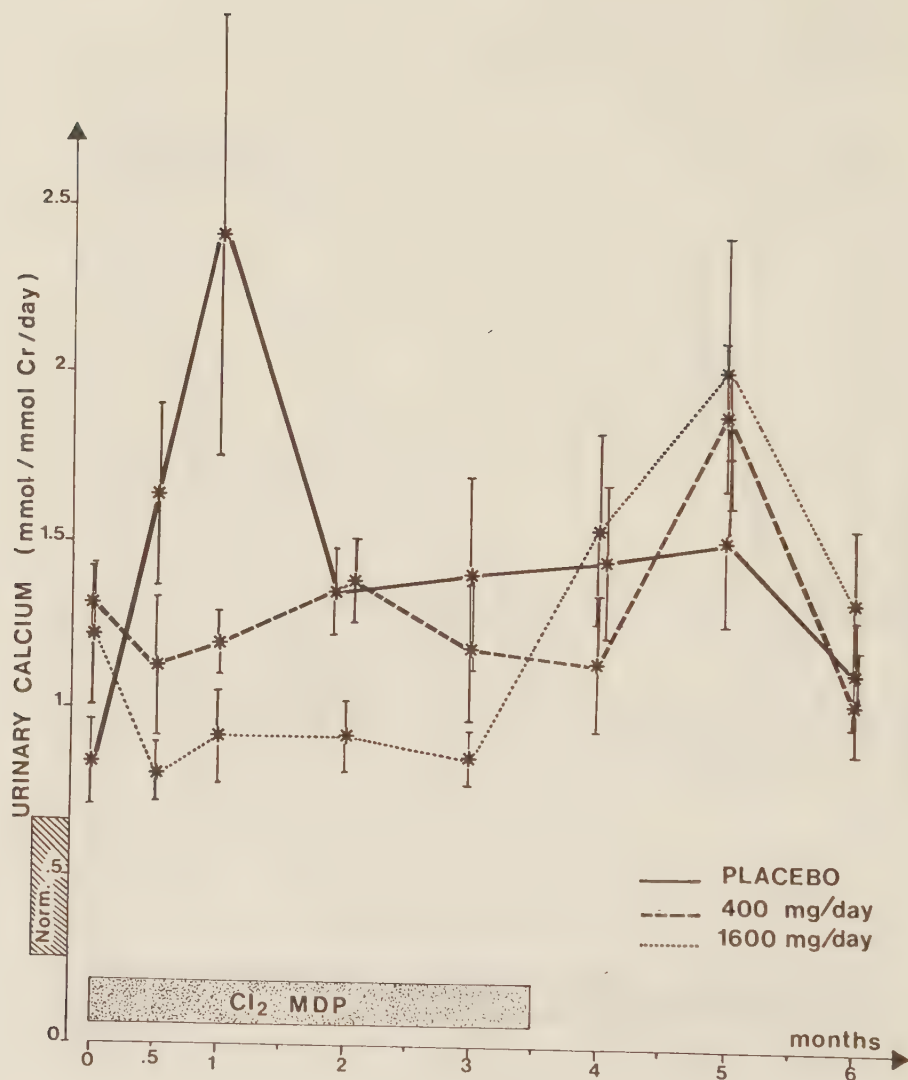


Figure 50 : Variations comparées de la calciurie sous Cl₂MDP (400 et 1600 mg/jour) et sous placebo chez 21 paraplégiques (MINAIRE P. et coll., à paraître).

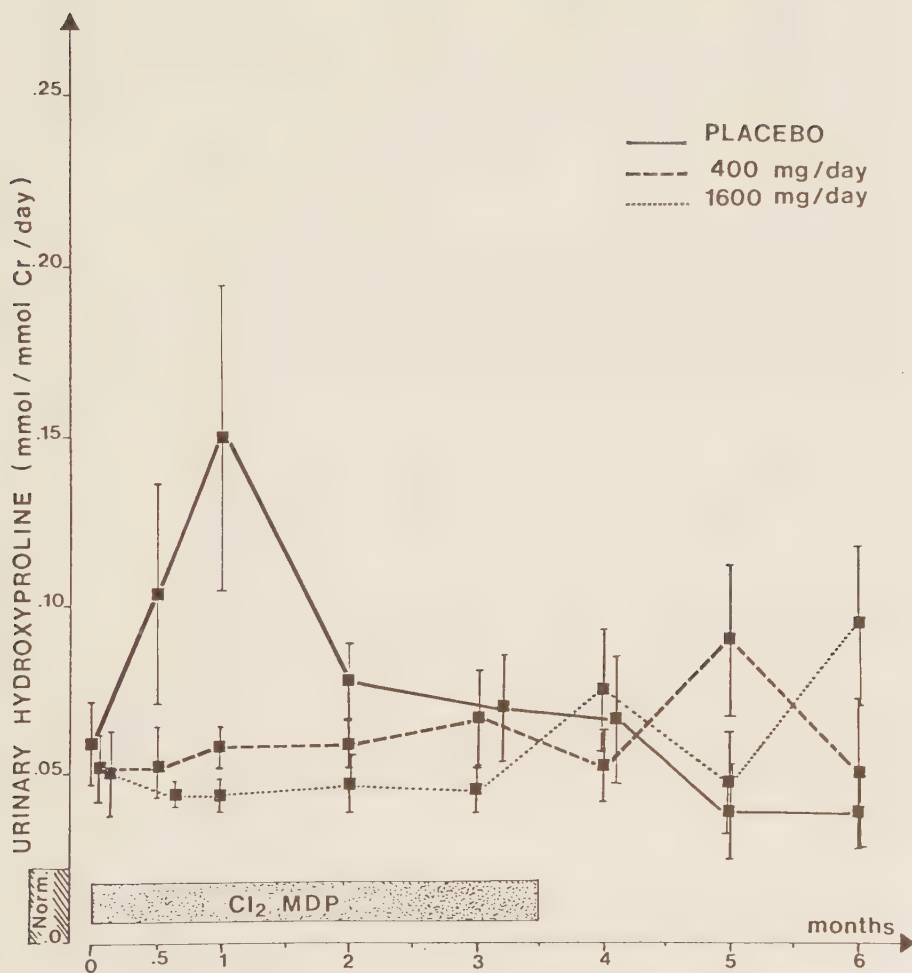


Figure 51 : Variations comparées de l'hydroxyprolinurie sous Cl₂MDP (400 et 1600 mg/jour) et sous placebo chez 21 paraplégiques (MINAIRE P. et coll., à paraître).

	Contenu Minéral Osseux			Diamètre Externe	Diamètre Interne	Épaisseur Corticale
	Avant Traitement	3 Mois	6 Mois			
Groupe I (placebo)	1,99 ± 0,01 *	1,87 ± 0,02 **	1,85 ± 0,04 **	0,14	+ 0,81	- 0,48
Groupe II (Cl ₂ MDP 400 mg)	2,00 ± 0,04	1,92 ± 0,03	2,02 ± 0,06	+ 0,04	0,17 (p < 0,05)	+ 0,10 (p < 0,05)
Groupe III (Cl ₂ MDP 1600 mg)	1,98 ± 0,05	1,93 ± 0,04	1,97 ± 0,05	- 0,47	+ 0,01	0,18

* D.S. de la Moyenne.

** p < 0,05

Tableau XXXI :

Variations de la densité osseuse de l'extrémité inférieure du tibia mesurée par densitométrie et variations des corticales fémorales au 1/3 moyen mesurées radiographiquement (d'après MINAIRE: P. et coll., à paraître).

aux 2 groupes traités à 1, 2 et 3 mois pour la calciurie, à 2 semaines et 1 mois pour l'hydroxyprolinurie.

Inversement, on ne note pas d'élévation significative de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie chez les malades traités. Les taux restent stables même après arrêt du traitement, à une valeur proche des chiffres initiaux. Un mois et demi après la fin du traitement, on observe une élévation non significative de ces deux paramètres, plus marquée pour la calciurie que pour l'hydroxyprolinurie.

5. Les paramètres biologiques testant la tolérance du produit.

Ils ne montrent aucune différence entre les trois groupes. La numération formule sanguine, l'urée sanguine, la créatininémie et l'uricémie restent normales. Une élévation légère et transitoire des transaminases a parfois été notée dans les trois groupes, reflétant probablement une atteinte hépatique discrète, altération fréquente chez les blessés médullaires (LLOYD K.E. et coll., 1964).

b) Effets du Cl₂MDP sur la masse osseuse. (Tableau XXXI).

1. Densitométrie.

Elle montre une diminution du contenu minéral osseux au cours des trois premiers mois dans les 3 groupes. Cette diminution significative se poursuit jusqu'au sixième mois dans le groupe placebo (1,85 g/cm² contre 1,99 g/cm² initialement). Par contre, dans les deux groupes traités, le contenu minéral de l'os revient au sixième mois aux valeurs de départ.

2. Radiographies.

Les radiographies fémorales montrent un élargissement marqué de la cavité médullaire dans le groupe placebo (+ 0,81 mm), alors que l'espace médullaire n'est pas significativement augmenté dans le groupe à 1600 mg (+ 0,1 mm) et qu'il diminue même de façon significative ($p < 0,05$) chez les malades à 400 mg (- 0,17 mm).

Il existe ainsi un amincissement net des corticales au bout de trois mois dans le groupe placebo, alors que sous 400 mg/jour de Cl₂MDP l'épaisseur des corticales se maintient et s'accroît même légèrement, avec une différence significative par rapport aux témoins ($p < 0,05$). Dans le groupe à 1600 mg/jour, il existe une légère perte d'épaisseur, due à un élargissement

	GROUPE I (placebo)		GROUPE II (Cl2MDP 400 mg/j.)		GROUPE III (Cl2MDP 1600 mg/j.)	
	Avant	100 jours	Avant	100 jours	Avant	100 jours
Volume trabéculaire osseux (%) - méthode manuelle - analyseur d'images	22,8 ± 1,9 ⁺ 21,0 ± 1,1 21,4 ± 2,0§	17,9 ± 2,3 15,7 ± 2,0	24,1 ± 3,3 23,8 ± 3,8 22,0 ± 2,3	18,2 ± 1,1 17,5 ± 0,6	25,2 ± 3,1 23,0 ± 5,2 23,3 ± 1,8	19,1 ± 2,2 18,7 ± 2,0
Densité osseuse totale (%) (analyseur d'images)	44,0 ± 2,1 34,9 ± 2,6§	38,6 ± 3,5	45,4 ± 4,9 37,8 ± 1,3	38,1 ± 3,3	46,2 ± 6,1 39,5 ± 0,9	34,9 ± 3,1
Surfaces de résorption (%) (3,6 0,1) ±	8,5 ± 1,0	9,2 ± 0,9	6,4 ± 1,0	9,9 ± 1,2	5,5 ± 1,3	9,4 ± 2,9
Osteoclastes/mm2 de tissu osseux (N < 0,20)	0,46 ± 0,14	0,68 ± 0,17	0,29 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,32 ± 0,05	0,44 ± 0,14
Volume ostéoïde (%) (N.10-49 ans, 3,3 ± 0,3, 2,1 ± 0,2)	1,4 ± 0,2	2,4 ± 0,9	0,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,3 ± 0,4	2,6 ± 0,6
Surfaces ostéoïdes (%) (N.10-49 ans, 16,2 ± 1,3, 19,1 ± 1,5)	12,9 ± 2,6	14 ± 4,2	9,4 ± 2,2	12,4 ± 2,3	9,1 ± 1,5	13,8 ± 2,5
Indice d'épaisseur du tissu ostéoïde (N.10-49 ans, 19,6 ± 0,7, 18,3 ± 0,6)	12,6 ± 0,6	11,6 ± 2,2	10,1 ± 1,4	14,3 ± 1,5	13,7 ± 3,0	18,8 ± 1,7
Surfaces des lacunes périostéocytaires (N : 50,7 ± 0,8) ±	53,7 ± 2,3	55,3 ± 3,4	53,3 ± 1,8	53,5 ± 3,2	51,8 ± 2,6	58,1 ± 2,3

+ : SEM

± : pas de changement selon l'âge et le sexe

§ : valeurs normales moyennes au même âge et dans le même sexe

Tableau XXXII : Effet du Cl2MDP sur l'histomorphométrie osseuse des paraplégiques.

médullaire minime associée à une diminution légère du diamètre extérieur de l'os, mais la différence n'est pas significative par rapport aux valeurs initiales.

c) Effets du Cl_2MDP sur les paramètres histologiques. (Tableau XXXII).

1. La masse osseuse.

Dans les trois groupes, le volume trabéculaire osseux (V.T.O.) et la densité osseuse totale (T.B.D.) diminuent de façon modérée mais non significative en fin de traitement. La réduction du V.T.O. mesuré par méthode manuelle est de - 21 % dans le groupe I (placebo), - 24 % dans le groupe II (400 mg/j.), - 24,2 % dans le groupe III (1600 mg). La réduction est respectivement de - 13,1 %, - 16,1 % et - 24,4 % lorsque le V.T.O. est analysé automatiquement à l'aide du Quantimet 720. Ces pourcentages de réduction ne sont pas significatifs.

2. Les paramètres de résorption.

Il existe une élévation légère, non significative des surfaces de résorption dans les trois groupes, ainsi qu'une élévation du nombre d'ostéoclastes : + 48 % dans le groupe I, + 17 % dans le groupe II, + 27 % dans le groupe III. Le nombre d'ostéoclastes est supérieur à la normale dans les trois groupes, avant et après traitement, *mais les valeurs sont nettement inférieures après traitement dans les groupes traités par rapport au groupe placebo.*

La surface des lacunes périostéocytaires n'est pas significativement différente dans les trois groupes en fin de traitement, bien que légèrement supérieure à la normale ($N = 50,7 \pm 8 \mu\text{m}^2$) dans le groupe III ($58,1 \pm 2,3 \mu\text{m}^2$).

3. Les paramètres d'apposition.

Contrairement à ce qui avait été constaté précédemment, le volume ostéoïde avant traitement n'est pas effondré. Après traitement, on observe dans le groupe III une augmentation significative de l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde par rapport au groupe I, mais les valeurs restent dans les limites de la normale.

La vitesse de calcification mesurée en fin de traitement est de 0,60 $\mu\text{m}/\text{j.}$ dans le groupe I (moyenne sur 3 cas mesurables), $0,47 \pm 0,5 \mu\text{m}/\text{j.}$ dans le groupe II ($n = 5$) ; $0,43 \pm 0,10 \mu\text{m}/\text{j.}$ dans le groupe III ($n = 6$). Il est

intéressant de noter que l'absence totale de foyers doublement marqués a été notée chez 4 malades dans le groupe I, chez un seul malade dans le groupe II et chez aucun dans le groupe III.

Il apparaît ainsi que l'indice d'épaisseur revient plus rapidement à la normale chez les malades sous Cl_2MDP . Les variations de la vitesse de calcification sont difficilement interprétables en l'absence de double marquage par la tétracycline sur les premières biopsies.

d) Effets cliniques du Cl_2MDP en-dehors de l'ostéoporose.

Les paraostéopathies neurogènes sont une complication fréquente chez les blessés médullaires. Il s'agit histologiquement d'une ostéogénèse ectopique à croissance rapide mais de structure lamellaire, (CHANTRAINE A., 1979), à point de départ des monocytes circulants qui pénètrent dans les tissus et se différencient en ostéoclastes (BURING K., 1975). De telles ossifications sont apparues 6 fois dans cette étude, 2 fois dans chaque groupe. On peut considérer que le Cl_2MDP est inefficace à ce point de vue, et que la prévention des paraostéopathies fait plutôt appel à l'EHDp en raison de son effet inhibiteur de la minéralisation (STOVER S.L. et coll., 1976). Par ailleurs, 6 cas de lithiase urinaire ont été relevés (28 % des cas) chez des sujets tous sondés à demeure. Ils se répartissent ainsi : 3/7 dans le groupe placebo, 1/7 dans le groupe à 400 mg/j. de Cl_2MDP , 2/7 dans le groupe à 1600 mg/j. Il semble donc que le Cl_2MDP soit inefficace par voie orale pour prévenir la lithiase urinaire de l'immobilisation. Il serait par contre intéressant de tester l'efficacité du produit par voie locale, intravésicale (MINAIRE P. et coll., 1980 b).

III. Discussion.

Le Cl_2MDP prévient l'élévation de la calcémie chez le paraplégique et bloque l'accroissement de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie, déjà élevées en début de traitement. Contrairement à la perte osseuse constatée dans le groupe placebo, les *malades traités par 400 mg/j. de Cl_2MDP ne présentent pas de réduction de la masse osseuse mesurée par densitométrie et par l'épaisseur radiologique des corticales*. Ces résultats suggèrent une action inhibitrice du Cl_2MDP sur la résorption ostéoclastique accrue des paraplégiques.

Toutefois, les résultats histologiques sont discordants puisque la perte osseuse, mesurée par le V.T.O. et le T.B.D. n'est pas réduite sous traitement, et que le nombre d'ostéoclastes/mm² n'est pas significativement différent dans les 3 groupes en fin de traitement.

Trois facteurs au moins peuvent expliquer ces discordances :

- lorsque le traitement est mis en route, le processus de perte osseuse est déjà engagé depuis 17,6 jours en moyenne (extrêmes : 5 - 29 jours). Ainsi, les paramètres de l'activité ostéoclastique sont déjà nettement élevés avant même que ne débute le traitement, et la formation osseuse est elle-même déjà fortement déprimée.

Chez 5 malades biopsiés avant la fin de la première semaine d'immobilisation, on note déjà une élévation nette des surfaces de résorption ($>5,8\%$). Il semble ainsi que les *modifications histologiques surviennent très précocément dans les premiers jours*, ce dont rendent compte les résultats obtenus par la première biopsie qui ne peut donc plus être considérée comme reflétant l'état histologique osseux tel qu'il était immédiatement avant la constitution de la paraplégie. Ceci inciterait à *proposer l'emploi du Cl₂MDP dès les tous premiers jours de l'immobilisation*, comme paraissent le confirmer des travaux menés actuellement au U.S. Public Health Hospital de San Francisco sur des volontaires alités.

- Par ailleurs, il est probable que 3 mois de traitement représentent une durée trop brève, puisque les études expérimentales ont clairement montré que les modifications osseuses évoluent sur 6 mois au moins. Il serait intéressant de pratiquer des biopsies osseuses au bout de 6 mois de Cl₂MDP. En effet nous avons vu que la densité osseuse chute à 3 mois dans les 3 groupes, alors qu'à 6 mois elle est significativement plus basse chez les témoins que chez les malades sous Cl₂MDP.

- il est possible que l'effet bénéfique du Cl₂MDP ait été partiellement enrayé par le développement d'une *réaction hyperparathyroïdienne secondaire*. On sait que la PTH est généralement normale chez les immobilisés, tout au moins initialement (CHANTRAINE A. et coll., 1979) mais on a vu que le Cl₂MDP pouvait induire une élévation marquée de la PTH chez les pagétiques en cours de traitement. Plusieurs arguments plaident en faveur d'une hyperparathyroïdie secondaire chez les paraplégiques traités :

- les lacunes périostéocytaires sont élargies en fin de traitement à la dose de 1600 mg/j. et l'on sait que cela peut refléter une sécrétion accrue de PTH (MEUNIER P.J. et coll., 1973 b), d'autant que cela coïncide avec la chute de la phosphorémie.

- les surfaces ostéoïdes sont nettement plus augmentées chez les malades traités (+ 51,6 % dans le groupe III et + 31,9 % dans le groupe II) que dans le groupe placebo (+ 8,5 %), avec parallèlement une augmentation significative de l'indice d'épaisseur dans le groupe III par rapport au groupe I. Or ces surfaces d'apposition osseuse sont actives, comme le montre la vitesse de calcification des malades traités alors que dans le groupe placebo on note

l'absence de tout foyer doublement marqué chez 4 des 7 malades. Une telle différence ne peut pas être mis sur le compte du Cl_2MDP dont on sait qu'il ne modifie pas les phénomènes d'apposition et de calcification osseuse aux posologies utilisées alors que la PTH ou son fragment de synthèse 1.34 est connu pour stimuler la natalité des foyers de remodelage (PARSONS J.A. et coll., 1980).

— En revanche, la discrète élévation des phosphatases alcalines sériques chez les malades traités est difficilement interprétable, compte tenu de l'apparition de paraostéocarthopathie chez deux malades dans chaque groupe.

— Enfin, le rebond de la calciurie observé après arrêt du traitement peut éventuellement rendre compte d'une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium concomittente de la normalisation de la PTH intervenant à l'arrêt du Cl_2MDP .

En conclusion, l'étude en double insu contre placebo des effets préventifs du Cl_2MDP à l'égard de la perte osseuse aigue du paraplégique montre que le Cl_2MDP permet le contrôle des paramètres biologiques reflétant l'ostéoporose aigue et qu'il peut prévenir la perte osseuse.

Cependant, une étude menée sur 14 semaines, et débutée en moyenne 17,6 jours après l'installation de la paraplégie, n'a pas permis de montrer une réduction franche de la résorption ostéoclastique déjà stimulée lorsque le traitement a été entrepris.

Les résultats obtenus sont toutefois encourageants. Les études ultérieures devront s'efforcer d'instaurer le traitement beaucoup plus précocément et d'étudier les éventuelles variations de la PTH en cours de traitement.

* * *

CHAPITRE V

**LE Cl_2 MDP ET LA PREVENTION DE L'OSTEOLYSE
DU MYELOME OSSEUX MULTIPLE.**

La prolifération maligne qui caractérise la moëlle myélomateuse s'accompagne dans plus de 80 % des cas d'une ostéolyse parfois diffuse mais le plus souvent localisée dont les aspects radiologiques sont bien connus. Cette atteinte osseuse est responsable de douleurs osseuses, de fractures des os longs et de tassements vertébraux souvent compliqués de paraplégies ou de radiculalgies, d'hypercalciurie et parfois d'hypercalcémie. Alors que les chimiothérapies antimitotiques et leurs modalités d'administration ont permis d'importants progrès depuis une dizaine d'années, permettant souvent d'obtenir une rémission prolongée ou une stabilisation de la prolifération plasmocytaire (CASE D.C. et coll., 1979), l'aggravation progressive des lésions osseuses reste un problème préoccupant pour le thérapeute. En effet, il n'est pas rare de constater la survenue de nouveaux tassements vertébraux, d'une augmentation des douleurs osseuses, alors même que le malade semble en rémission hématologique, jugée par l'immunoélectrophorèse et le myélogramme (KYLE R.A., 1975). La radiothérapie est d'un grand secours lorsque les lésions sont localisées, mais il n'existe pas actuellement de traitement capable de prévenir une atteinte diffuse du squelette.

Nous rappellerons les caractéristiques histodynamiques de l'os myélomateux et les tentatives faites pour prévenir l'atteinte ostéolytique, puis nous rapporterons les résultats obtenus chez 13 malades atteints de myélome traités par le Cl₂MDP ou par un placebo (en plus de leur chimiothérapie) au décours d'un essai-pilote actuellement en cours à la Clinique de Rhumatologie de Lyon.

A. L'OS DU MYELOME.

Comme nous l'avons déjà vu (chapitre III), la plasmocytose médullaire myélomateuse induit une stimulation de la résorption osseuse ostéoclastique par le biais d'un "osteoclast activating factor" (O.A.F.) (MUNDY G.R. et coll., 1974 b). In vivo, la quantité d'O.A.F. produit par un clone de plasmocytes malins est directement corrélé avec la sévérité de la maladie chez les malades (DURIE B.C.M. et coll., 1978). Cet O.A.F. n'est pas sécrété par les myélocytes de la leucémie myéloïde, les leucoblastes des leucémies aigues,

les lymphocytes des leucémies lymphoïdes, hémopathies comportant rarement une ostéolyse importante, mais peut être secrété par les lymphocytes activés en coopération avec les monocytes (MUNDY G.R. et coll., 1980).

L'analyse histomorphométrique et dynamique, bien qu'elle puisse être difficile du fait de l'hétérogénéité de la distribution de la population plasmocytaire maligne, permet néanmoins de bien définir le retentissement de l'envahissement plasmocytaire médullaire sur la résorption osseuse, mais aussi sur la formation osseuse aux niveaux cellulaire et tissulaire. A la suite d'une première étude portant sur les biopsies osseuses iliaques prélevées chez 31 malades atteints de myélome osseux (MEUNIER P. et coll., 1977), VALENTIN-OPRAN a récemment recueilli les résultats obtenus sur 122 biopsies iliaques d'os myélomateux analysés au Laboratoire d'Histodynamique Osseuse de Lyon (VALENTIN-OPRAN A. et coll., à paraître) : les surfaces de résorption ostéoclastiques sont significativement plus étendues (+ 85 %) que chez les témoins, et le nombre d'ostéoclastes par mm² de coupe d'os spongieux est significativement plus élevé dans les territoires massivement envahis par les plasmocytes et où tous les adipocytes ont disparu que dans les territoires faiblement envahis. Il n'a pas été observé de résorption osseuse directe par les cellules plasmocytaires. Il existe une augmentation significative du volume (+ 65 %) et des surfaces ostéoides (+ 80 % environ), alors que l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde est significativement réduit. La vitesse de calcification de l'ostéoïde est plus basse que chez les témoins ($0,63 \pm 0,07 \mu/j.$ contre $0,72 \pm 0,04 \mu/j.$). Le volume trabéculaire osseux (VTO) moyen n'est pas significativement différent de celui des témoins. Néanmoins, il existe une ostéoporose dans 19 % des cas et une ostéocondensation dans 9 % des cas, respectivement définies sur un VTO inférieur ou supérieur à la moyenne de témoins de même âge et de même sexe ± 1 écart type. Parmi ces malades, 80 n'étaient pas encore traités, et 42 étaient sous chimiothérapie administrée selon les protocoles d'Alexanian. Le profil histomorphométrique est non significativement différent dans ces deux groupes.

Ce profil indique qu'il semble exister dans l'os myélomateux une *activation globale des B.M.U.* (Unités multicellulaires de remodelage de Frost), l'O.A.F. étant probablement responsable de cette activation. Dans les territoires massivement envahis par les plasmocytes, la résorption osseuse accrue n'est pas suivie d'une formation osseuse activée et les ostéoblastes sont rares et peu actifs, témoignant d'une sorte d'avortement des BMU lié probablement à l'amputation totale et massive des travées par les ostéoclastes qui ne laissent persister aucun vestige trabéculaire sur lequel les ostéoblastes peuvent reconstruire. Dans les territoires les moins envahis il existe en revanche un recrutement accru des ostéoclastes mais aussi des ostéoblastes, reflété par l'extension considérable des surfaces ostéoides. Cette activation au niveau tissulaire s'accompagne d'une *activité ostéoblastique diminuée au niveau*

cellulaire, puisque la vitesse de calcification et l'indice d'épaisseur de l'ostéoïde sont réduits traduisant donc une vitesse d'apposition ostéoblastique diminuée (P.J. MEUNIER et coll., 1976). Ces données sont conformes aux résultats expérimentaux, puisque l'OAF entraîne sur le tissu osseux en culture une diminution de la synthèse de collagène aux mêmes concentrations que celles qui stimulent la résorption osseuse (RAISZ L.G. et coll., 1975 b). VALENTIN-OPRAN n'a pas noté de différence des valeurs de la vitesse d'apposition ostéoblastique selon que les malades étaient ou non traités par la chimiothérapie.

Ces résultats permettent de faire deux constatations applicables au traitement de la perte osseuse du myélome :

— *la chimiothérapie influence peu les modifications osseuses rencontrées dans le myélome*. Certes, elle permet de réduire l'envahissement plasmocytaire de la moëlle osseuse, mais les îlots plasmocytaires entraînent une hyperrésorption osseuse identique chez les malades traités ou non traités.

— *le choix d'un traitement osseux spécifique découle des anomalies du remodelage osseux du myélome* : l'emploi d'un agent qui stimule l'ostéoformation ne paraît pas le mieux adapté puisque globalement le volume trabéculaire osseux est normal. De plus, le fluor entraîne une activation des ostéoblastes au niveau tissulaire, alors que les surfaces ostéoïdes sont déjà anormalement étendues. Un agent stimulant la production individuelle des ostéoblastes en collagène serait plus logique, mais un tel produit n'est pas connu actuellement. Finalement, le but du traitement doit être plutôt de *freiner la résorption osseuse, notamment dans les zones massivement envahies* où l'on constate la plus forte activité ostéoclastique. Ce sont ces zones qui sont responsables des tassements vertébraux, alors que dans l'ensemble du squelette le bilan osseux tissulaire ne semble pas nettement négatif. Parmi les agents antiostéoclastiques, la calcitonine inhibe faiblement et transitoirement la résorption osseuse induite par l'OAF (RAISZ L.G. et coll., 1975) alors que le Cl₂MDP l'inhibe puissamment (SPIRO T.P. et MUNDY G.R., 1980). Le cortisol inhibe assez bien la résorption induite par l'OAF (RAISZ L.G. et coll., 1975) mais risque d'aggraver la dépression ostéoblastique au niveau cellulaire entraînant une raréfaction osseuse accrue.

B. LES TRAITEMENTS VISANT A PREVENIR L'OSTEOLYSE DU MYELOME.

En-dehors des diphosphonates, deux traitements ont été proposés : la mithramycine et le fluor.

I. La mithramycine.

La mithramycine, qui est un antiostéoclastique puissant, a été testé dans le traitement des métastases osseuses des cancers du sein (COOMBES R.C. et coll., 1980) : les douleurs osseuses sont réduites et la réparation des lésions osseuses, jugée par la scintigraphie, est plus importante chez les malades recevant Adriamycine, Mithramycine et Vincristine que chez les malades recevant Adriamycine, Vincristine et Prednisolone, mais l'hyperhydroxyprolinurie est semblable dans les deux groupes. La mithramycine a fait l'objet de très peu d'études dans le traitement du myélome. Outre son effet favorable sur l'hypercalcémie du myélome (SMITH I.E. et POWLES T.J., 1975), la mithramycine a permis d'obtenir une réduction des douleurs osseuses, de l'hypercalciurie et de la perte osseuse jugée par la balance calcique chez 2 malades atteints de myélome, alors que ce produit est sans influence sur la prolifération plasmocytaire (STAMP T.C. et coll., 1975).

Un éventuel effet favorable de la mithramycine sur l'ostéolyse du myélome ne pourra être jugé que sur un plus grand nombre de malades.

II. Le fluor.

L'utilisation du fluor dans le myélome a été proposée il y a plus de 15 ans (COHEN P. et GARDNER F.H., 1964). Il a fait l'objet de plusieurs publications, mais son efficacité reste controversée.

COHEN note 5 fois sur 8 après 6 mois de traitement par le fluorure de sodium à la dose modérée de 50 mg/jour une augmentation de l'épaisseur des travées osseuses avec extension des bordures ostéoïdes (COHEN P. et coll. 1969). Dans une étude en double aveugle contre placebo, le fluorure de sodium (50 mg/jour) associé au carbonate de calcium (4 g/jour) a entraîné une augmentation significative de l'ostéof ormation de la masse osseuse et de l'épaisseur des travées osseuses sur des biopsies osseuses étudiées par microradiographie quantitative chez 13 malades, les deux groupes de malades recevant la même chimiothérapie (KYLE R. et coll., 1975). Le bénéfice n'est toutefois pas évident puisque la proportion de malades dont les douleurs sont réduites au bout d'un an est identique dans les deux groupes, et qu'une aggravation des signes radiologiques survient 4 fois sur 13 sous fluor contre 5 fois sur 11 sous placebo. Dans une étude multicentrique en double aveugle contre placebo portant sur 150 myélomes suivis pendant 4 à 6 ans, le fluor à la forte dose de 100 à 200 mg/jour *ne modifie pas l'évolution clinique et radiologique des lésions osseuses* (HARLEY J.B. et coll., 1972) mais une telle posologie est connue comme inductrice d'ostéomalacie et cela peut contre balancer les

effets favorables du Fluor sur le volume osseux. Dans une publication récente faisant état des résultats à long terme de leur étude, KYLE et JOWSEY confirment l'effet favorable du fluor associé au calcium sur la masse osseuse et l'ostéof ormation, bien que la densitométrie ne montre pas de changement significatif sous traitement (KYLE R.A. et JOWSEY J., 1980).

En pratique, que faut-il penser du fluor dans cette indication ? Il ne fait pas de doute que le fluorure de sodium est capable de stimuler l'activité ostéoblastique au niveau tissulaire et donc d'augmenter la masse et le volume trabéculaire osseux comme cela est bien démontré dans l'ostéoporose commune. *En revanche il n'est pas prouvé que le fluor puisse freiner la résorption ostéoclastique stimulée par les plasmocytes*, bien qu'en accroissant massivement l'étendue des surfaces ostéoïdes non résorbables par les ostéoclastes, il puisse indirectement protéger les bords osseux de la résorption juxta-plasmocytaire.

En conclusion, les effets du fluor qui stimule une activité ostéoblastique déjà accrue dans les territoires osseux peu envahis doivent être mieux analysés dans l'avenir sur des séries plus importantes de malades et en utilisant les méthodes modernes d'histomorphométrie dynamique.

III. Les diphosphonates.

Jusqu'à présent, une seule étude cherchant à tester l'efficacité des diphosphonates sur l'inhibition de l'ostéolyse du myélome a été publiée (SIRIS E.S. et coll., 1980 b). Au cours d'études à court terme, il avait déjà été noté que l'APD (BREUKELLEN V.F.J.M. et coll., 1979) et le Cl₂MDP (DOUGLAS D.L. et coll., 1980 b) étaient capables de réduire en quelques jours l'hypercalcémie, l'hypercalciurie et plus inconstamment l'hyperhydroxyprolinurie des myélomes. Ces études à court terme (2 à 4 semaines) avaient évalué uniquement les effets biologiques du produit.

SIRIS et coll. ont étudié les effets du Cl₂MDP administré oralement pendant 8 semaines à la dose de 3200 mg/j. dans une étude en double aveugle contre placebo, chaque malade recevant successivement le Cl₂MDP et le placebo selon un ordre déterminé par randomisation (SIRIS E.S. et coll., 1980 b). Parmi les 13 malades sélectionnés qui présentaient tous une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie, 8 ont pu achever le protocole. *Le Cl₂MDP a entraîné une chute rapide, prolongée et significative de l'hypercalciurie, chez 7 des 8 malades associée à une réduction significative de l'hydroxyprolinurie chez 6 d'entre eux.* Ces modifications ne sont pas liées à la chimiothérapie car le composant monoclonal a faiblement varié pendant la durée de l'étude. Bien que l'interprétation de ces résultats ait été mise en doute (REITSMA P.H

	Sexe	Age Poids	Gamma- pathie	Plasmocytose médullaire	Ancienneté myelome	Localisation des atteintes osseuses	I.R.V.	Chimiothérapie
1	L.M. H.	64 ans 66 kg	IgG Kappa	4 %	17 mois	Col. dorsale (D11)	18	Alexanian I
2	S.J. H.	68 ans 69 kg	IgG Kappa	40 %	14 mois	Col. lombaire pelvis, crâne	37	Alexanian II
5	P.A. H.	60 ans 57 kg	Chaines légères	90 %	9 mois	Col. cervicale et dorsale, crâne	24	Alexanian I
7	V.R. H.	57 ans 65 kg	IgA	10 %	1 mois	Col. dorsale et lombaire, crâne, fémurs	45	Alexanian II
8	P.A. F.	57 ans 57 kg	IgG Kappa	30 %	2 mois	Col. dorsale, crâne, bassin fémur., humérus D, radius G	18	Alexanian II
11	P.G. H.	66 ans 70 kg	Chaines légères	75 %	2 mois	Col. dorsale et lombaire	42	Alexanian II
3	B.J. F.	79 ans 50 kg	IgG Kappa	40 %	11 mois	Crâne, humérus, radius, fémurs, tibias	15	Alexanian I
9	Q.M. F.	72 ans 60 kg	Chaines légères	3 %	1 mois	Col. dorsale, crâne, bassin fémurs, humérus	18	Alexanian II
10	C.E. H.	54 ans 67 kg	IgG Kappa	15 %	1 mois	Col. dorsale et lombaire, crâne, côte, fémurs, humérus	27	Alexanian II

Alexanian I : Melphalan + Prednisone 5 j/3-6 semaines Alexanian II : Melphalan-Cyclophosphamide) 5 j/3 semaines
 Vincristine-Prednisone)

Tableau XXXIII :

Tableau récapitulatif des signes cliniques et biologiques et des traitements subis par les 9 malades atteints de myélome.

et coll., 1980) ces effets reflètent manifestement une réduction de la mobilisation du calcium osseux chez les myélomateux traités par Cl_2MDP (SIRIS E.S. et coll., 1980 b).

C. RESULTATS PERSONNELS SUR LES EFFETS DU Cl_2MDP DANS LA PREVENTION A LONG TERME DE L'OSTEOLYSE DANS LE MYELOME. (Clinique de Rhumatologie et Unité INSERM 234, LYON).

La possibilité d'un effet protecteur du Cl_2MDP à l'égard ostéolyses induites par la prolifération plasmocytaire myélomateuse a été testé chez 13 malades recevant du Cl_2MDP ou un placebo en plus de leur chimiothérapie.

I. Les malades.

Les 13 malades atteints de myélome et inclus dans l'étude présentaient les critères d'admission suivants :

- myélome certain, attesté par une gammapathie monoclonale ou une paraprotéine urinaire et une plasmocytose médullaire.
- poursuite d'une chimiothérapie régulière : soit Melphalan-Prednisolone toutes les 3 à 6 semaines (Alexanian I), soit Melphalan-Vincristine-Cyclophosphamide-Prednisolone toutes les 3 semaines (Alexanian II). Une radiothérapie localisée ne représente pas un critère d'exclusion.
- acceptation écrite du malade.

Etaient exclus du protocole les malades ayant subi plus de 10 cures de chimiothérapie avant la mise en route du Cl_2MDP , les malades présentant une insuffisance rénale chronique avec créatininémie supérieure à 18 mg/l ou urée sanguine supérieure à 0,65 g/l, les malades en aplasie médullaire et ceux atteints d'infections surajoutées au myélome, ainsi que les malades dont l'espérance de vie paraissait devoir être inférieure à 1 an.

La durée prévue du traitement est de 2 ans. Sur les 13 malades actuellement inclus dans l'étude, une malade n'est pas revenue après la visite du 3ème mois et une autre a été exclue du protocole pour avoir cessé son traitement et ne s'être pas présentée aux visites prévues pendant une durée de 6 mois en cours d'étude. Sur les 11 malades restant, 9 ont maintenant terminé la première année de traitement. Les caractéristiques cliniques de ces 9 malades sont indiquées dans le tableau XXXIII.

L'âge moyen de ces malades est de 64 ans (extrêmes : 54 et 79 ans). Le myélome est caractérisé 5 fois par une IgG monoclonale de type Kappa,

une fois par une IgA. Il s'agit 3 fois d'une myélome à chaîne légère. La date d'entrée dans le protocole par rapport à la date de découverte de la maladie et donc du début de la chimiothérapie est très variable puisqu'elle est de 1 mois dans 3 cas, 2 mois dans 2 cas, 4 mois dans un cas, 9 mois dans un cas et respectivement 11 et 14 mois dans 2 cas.

II. Le traitement.

L'adjonction de Cl₂MDP ou d'un placebo contenant du lactose a été déterminée par randomisation et le double aveugle a été maintenu jusqu'à la fin de la première année de traitement.

La posologie du Cl₂MDP est de 1600 mg/jour, administré per os sous forme de tablettes à 200 mg à raison de quatre tablettes deux heures après le petit déjeuner et deux heures avant le dîner, soit 8 tablettes par jour. Le placebo a été prescrit suivant les mêmes modalités.

Nous ferons état dans un premier temps des résultats obtenus chez les 9 malades suivis avec un recul de 12 à 18 mois : 6 étaient traités par le Cl₂MDP, 3 recevant un placebo.

III. Examens cliniques et parachimiques de surveillance.

a) Surveillance clinique.

Les malades ont subi un examen clinique complet avec traitement puis tous les 3 mois pendant les 2 ans de traitement au cours de brèves hospitalisations. A chaque visite, ont été évalués le poids, la tension artérielle, le pouls, l'état général par rapport à l'état initial et l'index algique par localisation douloureuse. L'index algique est quantifié selon le même procédé que chez les pagétiques (chapitre II). L'intensité douloureuse est cotée de 1, 2 ou 3 suivant que la douleur est légère, modérée ou sévère. Les douleurs sont cotées 1 lorsqu'elles sont intermittentes, spontanées ou déclenchées par les mouvements ou la pression, et sont cotées 3 lorsqu'elles sont permanentes. Pour chaque localisation osseuse douloureuse, l'index algique est défini par le produit de son intensité et du caractère de sa survenue.

b) Examens paracliniques de surveillance.

1. Les examens biologiques.

Ils ont été effectués avant traitement puis tous les 3 mois avec à chaque fois :

- numération formule sanguine avec compte de plaquettes, urée, glycémie, créatininémie, uricémie, cholestérol.

- biologie hépatique comprenant transaminases SGOT et SGPT, ornithine carbamyl transferase (OCT), gamme glutamyl transpeptidase (γ GT), lactico-deshydrogénase (LDH).

- électrophorèse et immunoélectrophorèse du sang et des urines avec dosage pondéral des immunoglobulines.

- examens phosphocalciques comprenant :

- dans le sang : dosage de la calcémie, de la phosphorémie, des phosphatases alcalines sériques, ces examens étant faits pendant 3 jours consécutifs et dosage de la iPTH par méthode radioimmunologique.

- dans les urines : calciurie, hydroxyprolinurie et créatininurie mesurée sur les urines de 24 h pendant 3 jours consécutifs.

- un test d'hypocalcémie provoquée à la calcitonine synthétique de saumon a été pratiqué tous les 6 mois.

2. Les examens radiographiques et scintigraphiques.

Un examen radiologique complet du squelette a été réalisé avant traitement, à la fin de la 1^{ère} année et à l'issue des 2 ans de traitement. En outre, une radiographie de la colonne dorsale et lombaire de profil est faite à chaque hospitalisation soit tous les 3 mois permettant d'évaluer l'index radiologique vertébral : à chaque vertèbre comprise entre D3 et L5 incluses est affecté un index qui est de 1 lorsque la vertèbre a un contour normal, 2 lorsqu'elle est biconcave et 4 lorsqu'il existe un tassement cunéiforme ou en galette, ou une fracture du plateau vertébral. L'index radiologique vertébral (I.R.V.) qui est la somme des index pour chaque vertèbre est donc égal à 15 chez un sujet normal. Il peut atteindre au maximum 60 (15 x 4).

Une scintigraphie osseuse a été réalisée avant traitement et à la fin de chaque année de traitement.

3. Les biopsies osseuses iliaques.

Une biopsie osseuse iliaque a été effectuée après double marquage par la tétracycline chez tous les malades avant traitement puis à la fin de la première année et de la deuxième année de traitement. Les techniques de préparation des coupes ainsi que les paramètres histomorphométriques mesurés ont été déjà exposés (Chapitre II).

IV. Résultats.

a) Les résultats cliniques.

1. Evolution de l'état général sous traitement.

A la fin de la première année de traitement, 5 malades sous Cl₂MDP se disent très nettement améliorés par rapport à l'examen initial, le 6ème étant nettement amélioré. Parmi les 3 malades sous placebo, un se considère dans le même état général qu'avant traitement, un est nettement amélioré, le 3ème étant très nettement amélioré. Cet index est difficilement interprétable car il rend compte à la fois de la modification des douleurs osseuses et de l'influence sur l'état général de la rémission induite par la chimiothérapie.

4 malades, tous sous Cl₂MDP ont été suivis au-delà de la 1ère année de traitement. Chez le malade n° 1, la chimiothérapie a été interrompue au 12ème mois du protocole. Ce malade, dont l'ancienneté du myélome par rapport au début du protocole remontait à 17 mois, avait en effet subi 19 cures de chimiothérapie en 29 mois et était en rémission biologique depuis plus d'un an. Malheureusement, une rechute biologique est survenue brutalement 6 mois après arrêt de la chimiothérapie. La rechute était explosive avec anémie (8 g d'hémoglobine/litre), thrombopénie, plasmocytose à 27 % dans le sang périphérique, augmentation massive du composant monoclonal (70 g/l). Le malade est décédé rapidement dans un tableau échappant à toute thérapeutique avec pancytopenie, septicémie à *Klebsiella* et défaillance rénale dans les derniers jours. **Aucune douleur osseuse n'est apparue au cours de l'évolution terminale de la maladie**, et les radiographies pratiquées une semaine avant le décès du malade ne montraient pas d'extension des lésions osseuses. La survie de ce malade depuis la découverte du myélome a été de 3 ans.

Le malade n° 2 a présenté au 15ème mois une rechute biologique du myélome avec plasmocytose à 40 % au myélogramme et élévation majeure du pic monoclonal (47 g/l de gamma globulines). Malgré le changement de chimiothérapie (Vincristine, Adriamycine, Cyclophosphamide), le malade est

décédé 3 mois plus tard dans un tableau d'infiltration pulmonaire myélomateuse diffuse avec insuffisance rénale au cours de la dernière semaine. On note des douleurs osseuses diffuses lors de la phase terminale de la maladie. La survie de ce malade était de 32 mois depuis le début de la chimiothérapie.

Le malade n° 5 s'est aggravé au 18ème mois : ce malade qui avait un myélome à chaînes légères a présenté une anémie (6 g/l. d'hémoglobine) avec leucopénie. Malgré les transfusions et le traitement digitalo diurétique, le décès est survenu dans un tableau d'insuffisance cardiaque irréductible compliquant un coeur pulmonaire chronique ancien. Ce malade présentait dans les 3 dernières semaines des douleurs thoraciques en rapport avec une ostéolyse costale et de l'omoplate. La survie de ce malade aura été de 27 mois.

Le malade n° 7 a présenté au 15ème mois une rechute myélomateuse avec un épisode hypercalcémique. Le malade a subi 3 plasmaphèreses, a reçu de la calcitonine et des corticoïdes pendant quelques jours, et la chimiothérapie (Alexanian II) a été remplacé par une association d'Adriamycine et de Belustine à partir du 17ème mois. Le malade va actuellement bien, avec un recul de 18 mois depuis l'entrée dans le protocole.

2. Evolution des douleurs osseuses sous Cl₂MDP.

L'index algique moyen par malade chez les 6 malades mis au Cl₂MDP est de 4,17 avant traitement. Il passe à 2 au 3ème mois, 0,83 au 6ème mois, 1,5 à 9 mois et à 12 mois, il est en moyenne égal à 3 à 15 mois et à 3,25 à 18 mois chez les 4 malades suivis. Le nombre global de foyers douloureux passe de 8 avant traitement à 7 à 3 mois puis à 4 du 6ème au 12ème mois. Chez les 4 malades suivis au-delà de la première année, le nombre de localisations douloureuses qui était égal à 6 avant traitement et à 2 à 12 mois, passe à 3 à 15 mois et à 5 à 18 mois.

Chez les 3 malades sous placebo, l'index algique moyen par malade passe de 5,3 avant traitement à 0,67 à 3 mois, 1 à 6 mois et 1,33 à 9 mois et 12 mois. Le nombre de localisations douloureuses passe de 4 avant à 2 à 3 mois puis à 3 du 6ème au 12ème mois.

Le nombre encore réduit de cas analysables dans chaque groupe ne permet aucune analyse statistique de ces résultats.

Parmi les 4 malades du groupe sous Cl₂MDP qui souffraient initialement, 3 constatent une réduction très importante des douleurs osseuses à l'issue de la 1ère année, le 4ème constatant une réduction nette des douleurs. Parmi les 3 malades sous placebo, un n'est pas amélioré sur le plan des douleurs, un note une réduction nette et le troisième une réduction très importante des douleurs osseuses au bout d'un an.

Malades	Calcémie (mg/l)		Calciurie (mg/g.creat./24 h)		Hydroxyprolinurie (mg/g.creat/24 h)	
	Avant	: Sous CL2MDP	Avant	: Sous CL2MDP	Avant	: Sous CL2MDP
1	92 ± 2	: 90 ± 5	106 ± 85	: 104 ± 36	32 ± 4	: 41 ± 5
2	87 ± 2	: 82 ± 3	83 ± 45	: 87 ± 42	31 ± 7	: 55 ± 22
5	91 ± 2	: 88 ± 2	166 ± 37	: 166 ± 150	36 ± 8	: 42 ± 13
7	100 ± 2	: 97 ± 8	283	: 155 ± 112	48	: 53 ± 12
8	97 ± 1	: 95 ± 2	72 ± 28	: 89 ± 47	71 ± 30	: 41 ± 10
11	92 ± 1	: 90 ± 2	24 ± 16	: 44 ± 7	83 ± 60	: 47 ± 20

Malades	Calcémie (mg/l)		Calciurie (mg/g.creat./24 h)		Hydroxyprolinurie (mg/g.crea/24 h)	
	Avant	: Placebo	Avant	: Placebo	Avant	: Placebo
3	98	: 92 ± 4	-	: 56 ± 35	-	: 60 ± 26
9	88	: 89 ± 1	86	: 83 ± 20	97	: 79 ± 14
10	93	: 91 ± 2	168	: 120 ± 45	39	: 35 ± 6

Tableau XXXIV : Evolution de la calcémie, de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie sous CL2MDP (1600 mg/j) et sous placebo administrés pendant 12 à 18 mois chez 9 malades atteints de myélome osseux.

b) Résultats radiographiques et scintigraphiques.

Avant traitement, tous les malades présentaient des atteintes ostéolytiques multiples atteignant 5 à 15 pièces osseuses suivant les cas, sauf le malade n° 1 qui présentait uniquement un tassement de la 11ème vertèbre dorsale. Tous les malades présentaient un ou plusieurs tassements vertébraux sauf un malade qui ne présentait que des multiples géodes des os longs, sans atteinte vertébrale radiologiquement visible.

Au cours de la première année sous Cl₂MDP, l'I.R.V. reste rigoureusement identique chez les 6 malades (18, 37, 24, 45, 18 et 42 respectivement chez les malades n° 1, 2, 5, 7, 8 et 11), aucun tassement ou déformation vertébrale n'étant apparus. Dans le même temps, l'index radiologique vertébral ne s'est pas modifié chez un malade sous placebo, alors que les 2 autres malades sous placebo ont présenté respectivement 1 et 2 tassements vertébraux dans la première année, l'IRV passant respectivement de 27 à 30 (malade n° 10) et de 18 à 24 (malade n° 9). Le bilan radiographique complet pratiqué à la fin de la 1ère année n'a pas montré d'autres modifications radiographiques dans chacun des 2 groupes.

Seuls 4 malades sous Cl₂MDP ont été suivis entre le 12ème et le 18ème mois. Au 15ème mois, l'IRV reste identique chez les 4 malades, malgré la rechute biologique survenue chez le malade n° 7. Au 18ème mois, l'IRV n'augmente que chez le malade n° 1 (de 18 à 21) en raison de l'apparition d'un tassement de la 4ème vertèbre lombaire. La rechute myélomateuse qui survient chez 3 malades s'accompagne chez le malade n° 5 d'une ostéolyse de l'omoplate et de géodes costales.

Les scintigraphies osseuses pratiquées initialement et à l'issue de la première année n'ont pas révélé de foyers osseux pathologiques autres que ceux mis en évidence par les radiographies du squelette complet faits initialement et à la fin de la première année de traitement.

c) Résultats biologiques (Tableau XXXIV).

1. Les examens phospho-calciques.

1.1. La calcémie.

Avant traitement, aucun des 6 malades mis au Cl₂MDP ne présentait d'hypercalcémie. La calcémie moyenne était de 93 ± 5 mg/litre (87 - 100 mg/l). Sous Cl₂MDP la calcémie moyenne est de :

92 $\pm$ 6 mg/l à 3 mois	(n = 6)
92 $\pm$ 5 mg/l à 6 mois	(n = 6)
90 $\pm$ 5 mg/l à 9 mois	(n = 6)
89 $\pm$ 5 mg/l à 12 mois	(n = 6)
94 $\pm$ 11 mg/l à 15 mois	(n = 4)
82 $\pm$ 4 mg/l à 18 mois	(n = 4)

La moyenne des calcémies du 3ème au 18ème mois de traitement chez l'ensemble des 6 malades est significativement plus basse que la moyenne des calcémies avant traitement ($p < 0,02$ pour $t = 2,5026$, ddl = 50). Si l'on considère les variations individuelles, la calcémie est plus basse sous Cl₂MDP qu'avant traitement chez les 6 malades, mais cette réduction n'est significative que chez le malade n° 2 ($p < 0,05$, $t = 2,4689$, ddl = 7).

Aucune hypercalcémie n'est notée chez les 3 malades sous placebo avant traitement. La calcémie moyenne est égale à :

93 $\pm$ 5 mg/l avant traitement	
91 $\pm$ 3 mg/l à 3 mois	(n = 3)
89 $\pm$ 1 mg/l à 6 mois	(n = 3)
90 $\pm$ 2 mg/l à 9 mois	(n = 3)
90 $\pm$ 2 mg/l à 12 mois	(n = 3).

Les calcémies enregistrées pendant la 1ère année sous placebo ne sont pas significativement différentes de celles mesurées à J₀ ($t = 1,7475$ - N.S.), mais cela peut tenir au faible effectif de ce groupe car les calcémies enregistrées sous Cl₂MDP et sous placebo ne sont pas significativement différentes ($t = 0,3858$ - N.S.).

Enfin, indiquons qu'un malade (n° 7) a présenté au 15ème mois sous Cl₂MDP, une hypercalcémie modérée dans un premier temps (110, 111 et 108 mg/l) puis s'aggravant brutalement (140 mg/l) survenue lors de la rechute biologique du myélome. Le malade a reçu calcitonine et corticoïdes pendant 2 jours et a subi 3 plasmaphérèses en raison d'une hyperprotidémie à 125 g/l, liée à l'augmentation massive du composant monoclonal. L'hypercalcémie a régressé en quelques jours et ne s'est pas reproduite au cours des 3 mois suivants sous Cl₂MDP.

1.2. La phosphorémie.

La phosphorémie ne subit aucune fluctuation significative pendant la durée du traitement dans chacun des 2 groupes de malades. La phosphorémie moyenne est de :

33 ± 4 mg/l avant traitement
 33 ± 4 mg/l au 3^{ème} mois de Cl₂MDP
 31 ± 6 mg/l à 6 mois
 34 ± 5 mg/l à 9 mois
 31 ± 4 mg/l à 12 mois
 32 ± 4 mg/l à 15 mois
 34 ± 5 mg/l à 18 mois

Chez les malades traités par placebo, la phosphorémie est de :

34 ± 2 mg/l à Jo
 34 ± 5 mg/l à 3 mois
 35 ± 7 mg/l à 6 mois
 36 ± 2 mg/l à 9 mois
 34 ± 5 mg/l à 12 mois.

1.3. Les phosphatases alcalines sériques.

Avant traitement, elles sont normales chez tous les malades sauf chez le malade n^o 9 (10,3 U.B./l). Chez ce sujet, sous chimiothérapie et placebo, la valeur des phosphatases alcalines diminue, passant à 6,9 U.B./l à 3 mois, 4,9 U.B./l à 6 mois, 6,8 U.B./l à 9 mois et 4,6 U.B./l à 12 mois.

Chez l'ensemble des malades, le taux des phosphatases alcalines reste en moyenne normal sous Cl₂MDP et sous placebo, et ne subit pas de modification significative. Dans le groupe traité par Cl₂MDP^a la valeur moyenne est de :

$4,2 \pm 1,3$ UB/l à Jo
 $3,4 \pm 1,1$ UB/l à 3 mois
 $3,7 \pm 1,6$ UB/l à 6 mois
 $3,4 \pm 1,4$ UB/l à 9 mois
 $3,1 \pm 1$ UB/l à 12 mois
 $3,8 \pm 1,4$ UB/l à 15 mois
 $4,3 \pm 0,9$ UB/l à 18 mois.

Dans le groupe sous placebo, la valeur moyenne est de :

$5,2 \pm 4,6$ UB/l à Jo
 $4,1 \pm 2,6$ UB/l à 3 mois
 $4,1 \pm 0,8$ UB/l à 6 mois
 $4,1 \pm 2,6$ UB/l à 9 mois
 $3,5 \pm 1,9$ UB/l à 12 mois.

1.4. La parathormonémie (iPTH)

La iPTH est normale ou basse chez tous les malades avant traitement et le reste pendant toute la durée du traitement dans les deux groupes, sauf chez le malade n° 11 qui présente un taux de iPTH légèrement supérieur à la moyenne sous Cl₂MDP, avec des valeurs comprises entre 5,3 et 6,2 mU/ml (normale <5), pendant la 1ère année de traitement.

1.5. Le test d'hypocalcémie provoquée à la calcitonine du saumon (SCT).

L'hypocalcémie maximale après injection de 100 unités MRC de SCT est obtenue en 3 à 9 heures. Chez 6 myélomateux sous Cl₂MDP, la moyenne des réductions maximales est de -3 ± 3 mg/l à Jo, -2 ± 5 mg/l à 6 mois et -3 ± 2 mg/l à 1 an. Des valeurs très voisines sont trouvées chez les malades sous placebo : -4 ± 1 mg/l à Jo, -4 ± 2 mg/l à 6 mois, -2 ± 10 mg/l à 1 an. Deux malades présentent une hypercalcémie paradoxale : le malade n° 11 à Jo ($+3$ mg/l à la 3ème heure) et au 6ème mois de Cl₂MDP ($+5$ mg/l à la 3ème heure) ainsi que le malade n° 10 au 12ème mois sous placebo ($+5$ mg/l à la 9ème heure).

1.6. La calciurie.

La calciurie moyenne exprimée en mg/gramme de créatinine urinaire/24 heures est de 122 ± 91 chez les 6 malades du 1er groupe. Les valeurs individuelles sont normales ou basses chez tous les malades sauf chez le malade n° 7 qui présente une hypercalciurie à 283 mg/g. créat./24 h. Sous Cl₂MDP la valeur moyenne est de :

104 ± 91 à 3 mois	(n = 6)
151 ± 156 à 6 mois	(n = 6)
113 ± 44 à 9 mois	(n = 6)
97 ± 35 à 12 mois	(n = 6) (t = 0,6378, ddl = 10, NS)
148 ± 112 à 18 mois	(n = 4)
45 ± 15 à 24 mois	(n = 3).

Les calciuries sous Cl₂MDP ne sont pas significativement différentes de celles observées avant traitement (t = 0,2206 - NS) même au 12ème mois. Si l'on considère les valeurs individuelles, la calciurie est plus élevée sous traitement 3 fois, plus basse 2 fois et identique une fois par rapport aux moyennes avant traitement. Ces variations sont faibles et non significatives. *Chez le seul malade dont la calciurie était anormalement élevée avant traitement, la valeur moyenne est réduite sous Cl₂MDP* (155 ± 112 mg/l créat./24 h contre

283 mg/g créat./24 h avant). Par ailleurs, ce malade est le seul qui ait présenté une hypercalciurie transitoire avec hypercalcémie modérée au 15ème mois contemporain de la rechute du myélome.

La calciurie est toujours normale ou basse chez les 3 malades mis au placebo. Elle ne varie pas significativement pendant l'année sous placebo : elle passe de 127 ± 58 avant à 120 ± 45 pendant chez le malade n° 10, de 86 avant à 83 ± 20 après chez le malade n° 9, et est en moyenne de 56 ± 35 pendant l'année sous placebo chez le malade n° 3 (créatinine urinaire non mesurable avant traitement). Une comparaison statistique des 2 groupes est impossible du fait du faible nombre de valeurs dans le groupe sous placebo.

1.7. L'hydroxyprolinurie.

L'hydroxyprolinurie moyenne exprimée en mg/g. créat./24 h mesurée chez les 6 malades sous Cl₂MDP est de :

50 ± 22 à Jo	(n = 6)
42 ± 11 à 3 mois	(n = 6)
55 ± 21 à 6 mois	(n = 6)
41 ± 12 à 9 mois	(n = 6)
49 ± 12 à 12 mois	(n = 6)
51 ± 14 à 15 mois	(n = 4)
36 ± 7 à 18 mois	(n = 2).

Les valeurs avant et sous Cl₂MDP ne sont pas significativement différentes ($t = 0.4795$, ddl = 35 - NS). Si l'on considère les valeurs individuelles, **2 malades présentaient une hyperhydroxyprolinurie avant traitement** (71 et 83 mg/g. créat./24 h). **Leurs valeurs sont nettement réduites sous Cl₂MDP** (respectivement à 41 ± 10 et 47 ± 20 mg/g. créat./24 h), mais de façon non significative. Chez les 4 autres malades, la valeur moyenne sous Cl₂MDP reste dans les limites supérieures de la normale mais 2 d'entre eux présentent une élévation transitoire (notée une seule fois) de l'hydroxyprolinurie (71 et 90 mg/g. créat./24 h). Parmi les 3 malades sous placebo, l'hydroxyprolinurie reste basse chez l'un deux (35 ± 6 mg/g. créat./24 h), reste élevée chez un autre (79 ± 14 mg/g. créat./24 h) et s'élève progressivement chez le 3ème (34 à 3 mois, 70 à 6 mois, 43 à 9 mois et 91 à 12 mois). **Une comparaison statistique montre des valeurs plus élevées sous placebo que sous Cl₂MDP** ($t = 1.6688$, ddl = 34 - $p < 0,10$).

2. Les autres examens biologiques.

2.1. La numération formule sanguine avec compte de plaquettes.

La numération des globules rouges, des globules blancs, des plaquettes et le taux d'hémoglobine plasmatique restent stables sous traitement, une chute de l'hémoglobine et de la numération globulaire ne se produisant que lors de la rechute du myélome. Aucune aplasie médullaire imputable à la chimiothérapie ne s'est produite. Chez les 6 malades sous Cl₂MDP, la valeur moyenne de l'hémoglobine plasmatique en g/l est de :

12,5 ± 1,9 à Jo	(n = 6)
12,5 ± 1,5 à 3 mois	(n = 6)
12,5 ± 1,1 à 6 mois	(n = 6)
12,6 ± 1,8 à 9 mois	(n = 6)
12,5 ± 2 à 12 mois	(n = 6)
10,8 ± 3,1 à 15 mois	(n = 4)
8,3 ± 2,1 à 18 mois	(n = 4).

La chute de l'hémoglobine à 18 mois s'explique par la rechute terminale du myélome survenue chez 3 d'entre eux.

Chez les 3 malades sous placebo, la valeur moyenne de l'hémoglobine est stable, passant de 13 ± 1 g/l à Jo à 13,3 ± 2,5 g/l à 3 mois, 12,3 ± 1,2 g/l à 6 mois, 13 ± 1,7 g/l à 9 mois et 13 ± 1,7 g/l à 12 mois.

2.2. L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires.

La chimiothérapie avait entraîné une régression plus ou moins complète de la gammopathie avant le début du traitement chez 7 malades sur 9. Un malade a gardé un composant monoclonal sérique très élevé sous chimiothérapie et Cl₂MDP, avec une rechute explosive au 15^{ème} mois régressive après changement de la chimiothérapie. Enfin rappelons que 3 malades sous Cl₂MDP ont présenté une rechute mortelle du myélome au 18^{ème} mois de traitement.

2.3. Les autres examens biologiques.

La créatininémie est restée normale chez tous les malades pendant les 15 premiers mois sous Cl₂MDP. Comme nous l'avons vu, les malades n^{OS} 1 et 2 ont présenté au 18^{ème} mois une insuffisance rénale au cours des derniers jours de l'évolution terminale du myélome. La valeur moyenne de la

créatininémie est de 97,7 mg/l à Jo, 94,5 mg/l à 3 mois, 76,4 mg/l à 6 mois, 79,2 mg/l à 9 mois, 88,8 mg/l à 12 mois, 93,3 mg/l à 15 mois.

L'urée, la glycémie, le cholestérol et l'uricémie sont restés stables sous traitement dans les deux groupes de malades, et il en est de même pour les transaminases SGOT et SGPT et pour la gammaglutamyl transpeptidase.

Une élévation discrète mais significative de la lactico-deshydrogénase (LDH) lors du traitement au long cours par le Cl₂MDP chez des malades atteints de polyarthrite rhumatoïde a été signalé (PROCTER and GAMBLE résultats non publiés). Chez les malades sous Cl₂MDP, la valeur moyenne des LDH est de :

266 ± 27 avant traitement	(n = 5)
300 ± 24 à 3 mois	(n = 6)
304 ± 44 à 6 mois	(n = 5)
290 ± 48 à 9 mois	(n = 5)
300 ± 51 à 12 mois	(n = 4)
347 ± 134 à 15 mois	(n = 4)
453 ± 272 à 18 mois	(n = 2).

La dernière valeur rend compte de l'élévation importante (645) de la LDH chez l'un des deux malades quelques jours avant son décès, et s'explique probablement par l'insuffisance cardiaque avec retentissement droit. Globalement, les valeurs ne sont pas significativement différentes de celles notées chez les malades sous placebo :

293 ± 65 à Jo
275 ± 64 à 3 mois
345 ± 7 à 6 mois
350 ± 13 à 9 mois
303 ± 68 à 12 mois.

En définitive, *les seules valeurs nettement pathologiques de la créatininémie de l'uricémie et des tests hépatiques se rencontrent lors de l'évolution terminale des malades dont la rechute myélomateuse n'a pas pu être contrôlée par la chimiothérapie.*

d) Les résultats histologiques (Tableau XXXV).

En raison de la qualité insuffisante de certains prélèvements incomplets ou fracturés, une étude histomorphométrique complète n'a pu être réalisée avant traitement et à la fin de la première année que chez 3 malades sous Cl₂MDP et 2 sous placebo. Il est probable que l'hétérogénéité de la

	V.T.O. (%)	S.R. (%)	O.C/mm2	S.O. (%)	V.O. (%)	I.E.O.	Vit. Calc. (μ/i.) cort. : trab.
CL2MDP (1600 mg/j.) +	Avant	19,7 ± 2,8	6,6 ± 2,8	0,31 ± 0,33	31,1 ± 20,8	5,5 ± 3,4	0,68 ± 0,17
	Après	17,9 ± 3,5	6,6 ± 1,8	0,09 ± 0,02	22,9 ± 13,9	3,5 ± 3,2	0,83 ± 0,01
	Variation moyenne	-9,3 % ± 8,3	+4,3 % ± 17,2	-51 % ± 29,6	-13,3 % ± 59,3	-30 % ± 53,7	+28,3 % ± 33,9
							± 25 % ± 12,7
Placebo +	Avant	10,6 ± 1,1	5,6 ± 4,8	0,12 ± 0,11	19,7 ± 11	3,7 ± 2,9	0,61 ± 0,79
	Après	18,1 ± 7,6	3,2 ± 0,2	0,05 ± 0,02	20,3 ± 2,4	2,8 ± 1	0,80 ± 0,51
	Variation moyenne	+69 % ± 55	-8,5 % ± 82,7	-47,5 % ± 31,8	+18 % ± 53,7	+2,5 % ± 48,8	+31 % ± 36
							-35 %

+ : 4 malades + + : 2 malades

Tableau XXXV :

Paramètres histomorphométriques chez 6 myélomateux recevant outre la chimiothérapie, du Cl2MDP ou un placebo pendant un an.

résistance de l'os myélomateux liée à la distribution elle-même hétérogène des nodules plasmocytaires est responsable de la fragilité particulière des prélèvements et des difficultés techniques lors de la biopsie transiliasque.

1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Il passe en moyenne de $19,7 \pm 2,8$ % à $17,9 \pm 3,5$ % sous Cl_2MDP (- 9,3 %) et de $10,6 \pm 1,1$ % à $18,1 \pm 7,6$ % sous placebo (+ 69 %). Sous Cl_2MDP , le VTO ne change pas chez un malade et diminue légèrement chez 2 malades. Sous placebo, il augmente légèrement chez un malade et double chez le deuxième.

2. Les paramètres de la résorption osseuse.

2.1. Les surfaces de résorption ostéoclastique.

Elles sont égales à $6,6 \pm 2,8$ % avant et après un an de Cl_2MDP . Sous placebo, elles passent de $5,6 \pm 4,8$ % à $3,2 \pm 0,2$ % (8,5 %).

2.2. Le nombre d'ostéoclastes par mm² de tissu spongieux.

Il diminue chez tous les malades passant en moyenne de $0,31 \pm 0,33$ à $0,09 \pm 0,02$ sous Cl_2MDP (n = 3) (- 51 %) et de $0,12 \pm 0,11$ à $0,05 \pm 0,02$ sous placebo (n = 2) (- 47,5 %).

3. Les paramètres d'apposition osseuse.

3.1. Le volume ostéoïde (V.O.).

Il passe de $5,5 \pm 3,4$ % à $3,5 \pm 3,2$ % sous Cl_2MDP (- 30 %) et de $3,7 \pm 2,9$ % à $2,8 \pm 1$ % sous placebo (- 3,5 %).

3.2. Les surfaces ostéoïdes (S.O.).

Sous Cl_2MDP , elles sont réduites chez 2 malades et augmentées chez le troisième, passant en moyenne de $31,1 \pm 20,8$ % à $22,9 \pm 13,9$ % (- 13,3 %). Sous placebo, elles augmentent chez un malade et diminuent chez l'autre, passant en moyenne de $19,7 \pm 11$ % à $20,3 \pm 2,4$ % (+ 18 %).

3.3. *L'indice d'épaisseur de l'ostéoïde (I.E.O.).*

Il varie très peu sous Cl₂MDP, passant de $17,6 \pm 3,9$ à $15,9 \pm 4,7$ (- 22 %). Il passe de $15 \pm 8,6$ avant à $13,8 \pm 3,4$ après 1 an de placebo (+ 2,5 %).

4. *La vitesse de calcification de l'ostéoïde.*

En os cortical, elle augmente chez les 3 malades sous Cl₂MDP passant de $0,68 \pm 0,17 \mu/j.$ à $0,83 \pm 0,01 \mu/j.$ Elle augmente aussi légèrement chez le malade sous placebo où la mesure a pu être faite avant et après, passant de $0,61 \mu/j.$ à $0,80 \mu/j.$

En os spongieux, la vitesse de calcification augmente chez 2 malades sous Cl₂MDP où la mesure est possible avant et après, passant de $0,49 \pm 0,06 \mu/j.$ à $0,61 \pm 0,14 \mu/j.$ (+ 25 %). Elle est réduite sous placebo, passant de $0,79 \mu/j.$ à $0,51 \mu/j.$

V. Discussion.

Elle doit être conduite avec prudence en raison du faible effectif des groupes actuellement exploitables pour l'étude des effets du Cl₂MDP.

a) *Les effets cliniques et radiologiques.*

Il s'agit là d'un point crucial de l'étude, puisqu'une amélioration des douleurs plus importante sous Cl₂MDP que sous placebo avec moindre incidence des fractures spontanées et des tassements vertébraux semble la première condition indispensable pour affirmer un éventuel effet protecteur du Cl₂MDP sur l'ostéolyse induite par la prolifération plasmocytaire du myélome.

Certains faits cliniques suggèrent un tel effet :

le malade n° 1 est décédé dans un tableau d'infiltration plasmocytaire diffuse mais sans aucune douleur osseuse, et avec pour seule aggravation osseuse radiologique au cours des 18 mois sous Cl₂MDP, l'apparition d'un tassement de la 5ème vertèbre lombaire.

aucune aggravation des lésions osseuses et aucune fracture ne sont survenues chez les 6 malades en-dehors de l'évolution terminale chez 3 d'entre eux.

l'index algique osseux diminue chez tous les malades à l'issue de la première année de Cl₂MDP.

Toutefois, cet effet apparemment bénéfique devient moins évident lorsque l'on compare ces résultats cliniques avec ceux des malades sous placebo : chez eux, l'index algique est réduit de façon comparable, bien que l'aggravation des lésions osseuses soit plus fréquente, et l'on n'observe pas de décès alors que 3 malades sous Cl₂MDP sont décédés. De plus, l'amélioration très nette de l'état général notée en fin de la première année peut être attribuée au bénéfice de la chimiothérapie plus qu'au Cl₂MDP.

En fait, la comparaison des deux groupes de malades est *faussée pour deux raisons* :

- le nombre réduit de malades analysés, notamment sous placebo (3 malades)
- la durée variable du temps d'observation, puisque 4 des 6 malades sous Cl₂MDP sont suivis depuis 18 mois actuellement, alors que le recul n'est que de 12 mois chez les malades sous placebo. De plus, l'ancienneté du myélome lors de l'entrée dans le protocole est plus importante chez les malades sous Cl₂MDP (9 mois en moyenne) que chez les malades sous placebo (4 mois).

Pour tenter de mieux préciser un rôle éventuel du Cl₂MDP, nous avons inclus dans l'analyse des résultats cliniques et radiologiques, **4 malades supplémentaires** :

- une malade sous Cl₂MDP qui vient d'achever les 6 premiers mois de traitement,
- 2 malades sous placebo suivis jusqu'au 6ème mois,
- une malade sous placebo suivie pendant 17 mois mais sortie du protocole car perdue de vue entre le 5ème et le 11ème mois, et dont nous avons inclu les résultats obtenus de 0 à 5 mois.

Si l'on analyse les variations de l'index algique chez les 13 malades (7 sous Cl₂MDP, 6 sous placebo), on constate que l'index algique moyen par malade passe de 4,43 avant à 0,86 à 6 mois sous Cl₂MDP (- 81 %) et de 3,17 avant à 5,83 à 6 mois sous placebo (+ 84 %). L'index algique est réduit chez tous les malades sous Cl₂MDP, et 3 sur 7 ne présentent aucune douleur osseuse à 6 mois. Sous placebo, l'index algique est réduit chez 3 malades, augmenté chez 2, reste au même niveau (3) chez le dernier. Tous les malades sous placebo présentent des douleurs osseuses à 6 mois. (Figure 52).

Si l'on considère l'évolution radiologique, on constate un tassement vertébral sous Cl₂MDP contre 4 sous placebo. Si l'on rapport l'incidence des tassements à la durée d'évolution (9 ans au total sous Cl₂MDP et 4 ans 1/2 sous placebo), ***l'incidence de nouveaux tassements est de 0,11 par an sous Cl₂MDP contre 0,89 par an sous placebo***. Par ailleurs, on n'observe aucune fracture dans les 6 premiers mois sous Cl₂MDP contre 3 fractures (2 fémurs, 1 humérus) sous placebo pendant la même durée, auxquelles il faudrait ajouter les multiples fractures (humérus, bassin) survenues au 11ème mois chez la malade ayant interrompu tout traitement entre le 5ème et le 11ème mois.

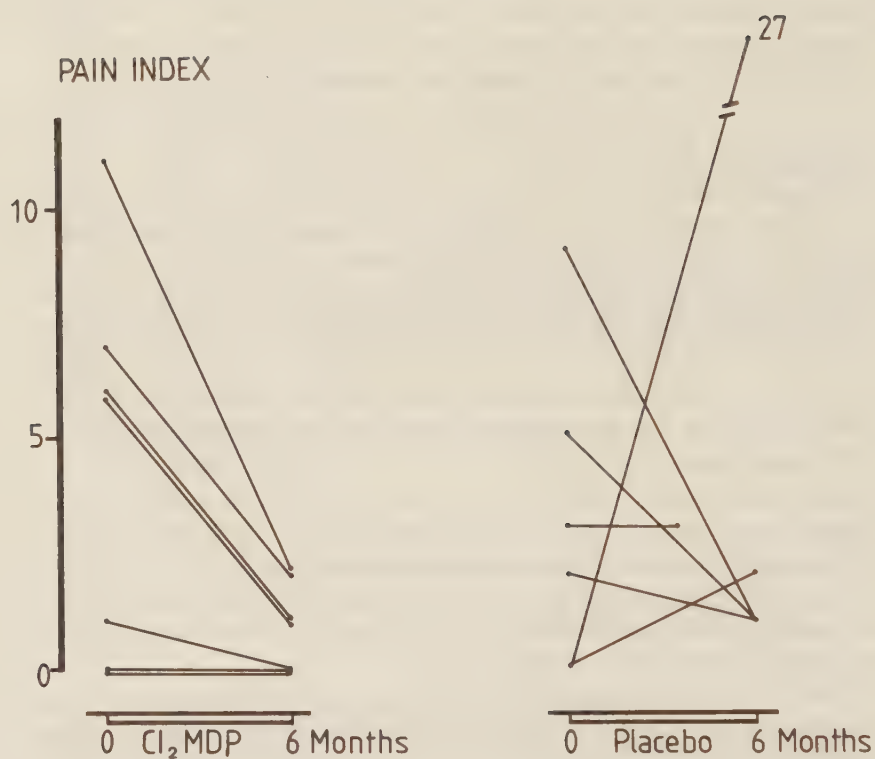


Figure 52 : Variations individuelles de l'index algique osseux chez 13 malades atteints de myélome osseux recevant pendant 6 mois du Cl₂MDP (1600 mg/jour) ou un placebo.

Au total, les lésions osseuses radiologiques sont inchangées chez tous les malades sous Cl₂MDP dans les 6 premiers mois alors qu'elles sont aggravées chez 4 des 6 malades sous placebo. Comme nous l'avons vu, seuls 2 malades ont présenté une extension des lésions osseuses entre le 12^e. et le 18^eme mois de Cl₂MDP sous forme d'une ostéolyse contemporaine de l'évolution terminale de la maladie chez l'un, et d'une rechute hématologique très sévère chez l'autre.

En conclusion, nos résultats préliminaires indiquent que le Cl₂MDP administré au long cours pourrait avoir un effet réellement protecteur sur l'ostéolyse du myélome, attesté par une réduction constante des douleurs osseuses, contrastant avec l'aggravation fréquente des douleurs sous placebo, et par l'absence d'extension de l'ostéolyse sur les radiographies contrairement aux malades sous placebo. Cet effet semble indépendant de la chimiothérapie puisque les 2 groupes de malades ont subi les mêmes protocoles (Alexanian I ou II) et que tous sauf deux étaient en rémission ou en plateau en début de traitement. L'efficacité du Cl₂MDP semble toutefois très inconstante lors de l'évolution terminale de la prolifération plasmocytaire des myélomes.

b) Les effets biologiques.

La calcémie est significativement plus basse sous Cl₂MDP qu'avant traitement. La calciurie est nettement réduite sous Cl₂MDP chez le seul malade présentant une hypercalciurie avant traitement. L'hydroxyprolinurie est significativement plus basse sous Cl₂MDP que sous placebo, et elle se normalise sous Cl₂MDP chez les deux malades présentant une hyperhydroxyprolinurie avant traitement. La chimiothérapie ne semble pas responsable de ces effets puisque les malades étaient déjà pour la plupart stabilisés du point de vue hématologique. Ces résultats sont encourageants et vont dans le sens des effets cliniques et surtout radiologiques. Toutefois, cette étude n'a pas permis d'apporter la preuve d'une efficacité biologique du Cl₂MDP chez tous les malades. De même, la comparaison statistique des 2 groupes (Cl₂ MDP et placebo) ne montre pas de différence significative pour la calcémie et la calciurie.

Trois raisons nous semblent rendre compte de ces contradictions :

- le nombre de malades dans chaque groupe, et notamment sous placebo, est insuffisant pour permettre une analyse statistique correcte,
- il est probablement nécessaire *d'adapter la posologie de Cl₂MDP* en fonction de l'état clinique et biologique des malades. Ainsi, chez le seul malade

ayant présenté une élévation pathologique transitoire de la calcémie et de la calciurie contemporaine d'une rechute du myélome, il aurait été intéressant de tester l'efficacité du Cl₂MDP donné à une posologie 2 fois plus forte : 3200 mg/j. au lieu de 1600 mg/j. En effet, chez les malades rapportés par SIRIS et coll. *qui étaient tous en rechute*, l'hypercalciurie et l'hyperhydroxyprolinurie ont été corrigées en une semaine sous Cl₂MDP à la dose de 3200 mg/jour.

— la plupart de nos malades avaient avant tout traitement une calcémie, une calciurie et une hydroxyprolinurie normales. De même, les paramètres de la résorption osseuse mesurés histologiquement n'étaient que modérément augmentés. Cela n'est pas surprenant puisque lors de leur entrée dans le protocole la plupart des malades étaient en rémission et que l'on sait que l'ampleur de l'hypermétabolisme osseux est directement liée à celle de l'infiltration plasmocytaire. De plus, la réduction de l'absorption intestinale du calcium qui accompagne généralement les cancers avec métastases osseuses (COOMBES R.C. et coll., 1976 b) et qui est probablement favorisée par la chimiothérapie, a pu masquer l'hypercalciurie chez certains malades. Ainsi chez ces malades le rôle du Cl₂MDP est réellement préventif, destiné à mettre ces malades à l'abri des épisodes d'hypermétabolisme osseux. La poursuite de cette étude avec un plus grand nombre de malades sous placebo suivis pendant deux ans est nécessaire pour vérifier cet effet préventif. Le dosage plus fréquent des paramètres phosphocalciques, tous les mois par exemple, semble préférable pour mieux détecter une différence entre le groupe sous placebo et sous Cl₂MDP.

Cette étude a permis de *tester la tolérance biologique du Cl₂MDP* administré au long cours à la posologie de 20 mg/kg/jour. Comme nous l'avons vu, aucun des paramètres biologiques de surveillance ne s'est sensiblement modifié sous Cl₂MDP. La défaillance rénale survenue chez deux malades ne semble pas imputable au Cl₂MDP puisqu'elle est survenue dans les tous derniers jours de l'évolution terminale de la maladie. Un seul malade présentait une insuffisance rénale modérée avant traitement : l'urée et la créatinémie sont demeurées stables tout au long du traitement par le Cl₂MDP. La chute de la filtration glomérulaire jointe à l'effet antiostéoclastique sont probablement responsables de l'élévation légère de la iPTH notée sous traitement chez ce malade et non retrouvée chez les autres.

c) Les effets histologiques.

Aucune modification importante des paramètres histologiques n'est survenue sous Cl₂MDP et sous placebo, mais il ne s'agit que de résultats

préliminaires portant sur un nombre restreint de biopsies. Toutefois, trois remarques semblent importantes :

– *un effet antiostéoclastique du Cl₂MDP* a pu être mis en évidence chez le seul malade présentant une hyperostéoclastose, le nombre d'ostéoclastes par mm² passant de 0,80 avant à 0,11 à un an. De même, une biopsie osseuse post mortem a pu être faite chez le malade n° 2 décédé au 18ème mois dans un tableau d'infiltration plasmocytaire diffuse : les surfaces de résorption osseuses ne sont que modérément élevées à 7,5 % et il n'existe pas d'hyperostéoclastose (0,09 o.c./mm²) malgré une plasmocytose médullaire massive.

le Cl₂MDP administré pendant 1 an n'entraîne pas d'effets secondaires histologiques puisque les paramètres de formation osseuse ne sont pas déprimés et que la vitesse de calcification augmente chez tous les malades sous Cl₂MDP alors qu'elle était initialement basse chez deux d'entre eux.

– *l'infiltration plasmocytaire du tissu osseux est hétérogène*, et la biopsie réalisée systématiquement dans l'os iliaque, parfois non envahi, ne permet pas de préjuger de l'effet du Cl₂MDP sur l'hyperostéoclastose des territoires osseux les plus envahis.

En conclusion, ces résultats préliminaires nous semblent encourageants : le Cl₂MDP semble permettre une réduction des douleurs osseuses et de la fréquence de survenue des tassements vertébraux par rapport aux patients sous placebo. De même, l'hypercalciurie et l'hyperhydroxyprolinurie lorsqu'elles existent sont normalisées sous Cl₂MDP. Ces effets témoignent probablement d'un effet protecteur du Cl₂MDP vis-à-vis de l'ostéolyse induite par la prolifération plasmocytaire mais aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ces résultats préliminaires. Si ces effets se confirment, le Cl₂MDP doit constituer un traitement intéressant dans le myélome, permettant une survie plus confortable chez les malades dont la chimiothérapie améliore le pronostic vital.

* * *

CHAPITRE VI

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

A. LE Cl_2MDP DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTÉOPOROSE D'APPARENCE PRIMITIVE.

Le traitement de l'ostéoporose commune dite idiopathique reste un des grands problèmes de la pathologie osseuse. La compréhension des nouvelles possibilités de traitement nécessite de rappeler l'état actuel des connaissances sur la physiopathologie de cette maladie.

I. Physiopathologie de l'ostéoporose.

Les méthodes d'histomorphométrie osseuse dynamique ont permis de mieux cerner les mécanismes de la raréfaction osseuse physiologique et pathologique même si les causes des dits mécanismes restent encore obscures.

L'ostéopénie liée à l'âge est un phénomène physiologique asymptomatique d'ampleur plus marquée chez la femme que chez l'homme, au niveau de l'os trabéculaire qu'au niveau de l'os compact des corticales (COURPRON P. et coll., 1971). L'analyse des paramètres de résorption et d'apposition, de la vitesse de calcification et de l'épaisseur moyenne du mur ostéonique élaboré par chaque BMU montre que la résorption ostéoclastique ne varie pas alors que l'apposition osseuse est progressivement réduite par diminution de la durée de vie des ostéoblastes (MEUNIER P. et coll., 1979 a). *Cette balance tissulaire négative physiologique* (FROST H.M., 1973) relève probablement des modifications métaboliques et hormonales de la sénescence.

L'analyse histomorphométrique et dynamique des biopsies iliaques pratiquées dans **l'ostéoporose maladie** permet de les classer en trois groupes (MEUNIER P.J. et coll., 1979 c, et 1981) :

- 50 % environ des ostéoporoses ont le même profil histomorphométrique que les ostéopénies physiologiques séniles dont elles partagent probablement la pathogénie. Ces ostéoporoses représenteraient l'aboutissement du vieillissement normal d'un capital osseux insuffisant au départ.
- 20 % des ostéoporoses se caractérisent par une réduction de la vitesse d'apposition ostéoblastique alors que la résorption ostéoclastique est normale.

- 30 % des ostéoporoses présentent une augmentation des paramètres de résorption associée à une extension des surfaces ostéoïdes d'où leur nom d'ostéoporose à ***haut niveau de remodelage***. C'est dans ce groupe que l'on rencontre (inconstamment) une augmentation de la parathormone (TEITELBAUM S.L. et coll., 1976 - RIGGS B.L. et coll., 1974 - JOLY R.C. et coll., 1980). Ces différents profils histomorphométriques reflètent les perturbations hormonales qui surviennent au cours des ostéoporoses. **L'hétérogénéité histologique** correspond probablement à l'intrication variable de plusieurs dérèglements hormonaux, mettant en jeu la parathormone, les oestrogènes, le 1-25 (OH)₂ D3 et peut être la calcitonine.

Cette classification repose sur l'analyse des biopsies de l'os iliaque, l'ostéoporose étant définie par la réduction du volume trabéculaire osseux iliaque. Cette conception s'appuie sur la corrélation significative qui existe entre le volume trabéculaire osseux iliaque et vertébral (COURPRON P. et coll., 1973), ainsi qu'entre le volume trabéculaire iliaque et la résistance vertébrale à la compression (MELSEN F. et coll., 1977). Ainsi, il existe un seuil fracturaire vertébral, le risque apparaissant à partir d'un volume trabéculaire osseux (V.T.O.) iliaque de 14 % et croissant à mesure que le V.T.O. diminue jusqu'à un risque maximum lorsque le V.T.O. atteint 11 % (MEUNIER P. et coll., 1973 a).

L'analyse de la *corticale* iliaque et costale a permis aussi de mettre en évidence une réduction de l'ostéoformation dans l'ostéoporose sénile (VILLANUEVA A.R. et coll., 1966), mais il est probable que l'ostéoporose "chirurgicale" qui se traduit par des fractures des os longs (du col fémoral notamment) à un âge plus avancé correspond à un profil anatomique différent dominé par l'amincissement de l'os compact des corticales. La pathogénie de cette forme d'ostéoporose est probablement différente, faisant peut-être intervenir des anomalies dans le système de régulation mettant en jeu la vitamine D et la parathormone (JOHNSTON C.C., 1980). Nous limiterons notre propos au traitement de l'ostéoporose *rachidienne* dont la traduction radioclinique est l'existence de tassements vertébraux.

En définitive, *l'étude histomorphométrique et dynamique nous semble la meilleure base physiopathologique pour aborder le problème du traitement des ostéoporoses*. La mesure du contenu minéral osseux à partir d'un os long comme le radius montre une bonne corrélation entre cette valeur et la survenue des tassements vertébraux (SMITH D.M. et coll., 1975), mais ne permet pas de préciser le mécanisme en cause. D'autre part, cette classification histodynamique qui reflète l'hétérogénéité des ostéoporoses primitives s'applique aussi aux ostéoporoses dites secondaires, certaines d'entre elles pouvant combiner deux mécanismes : par exemple l'ostéoporose des hyper-

corticismes relevant d'une maladie de Cushing ou d'un traitement prolongé par les corticoides combine à la fois une dépression ostéoblastique et une résorption accrue du fait de l'hyperparathyroïdisme secondaire fréquent lorsque la posologie quotidienne de la corticothérapie dépasse 15 mg/jour de Prednisone (BRESSOT C. et coll., 1979). *Ainsi, plus que l'étiologie de l'ostéoporose qui peut conditionner un traitement spécifique, il faut prendre en compte le mécanisme histodynamique de la perte osseuse dont dépend le type de traitement souhaitable.*

II. Le traitement de l'ostéoporose. Etat actuel des connaissances.

a) Les bases du traitement.

S'il persiste actuellement quelques incertitudes sur l'évolution naturelle des ostéoporoses (KRUSE H.P. et KUHLENCORDT F., 1980), les principes qui doivent guider le traitement semble bien établis :

— lorsque la résorption osseuse est accrue, il est logique de la freiner par un *médicament à action anti-ostéoclastique*, type calcitonine ou diphosphonates. Le risque est alors d'inhiber dans un deuxième temps l'ostéoformation, puisque les phases de résorption ostéoclastique et d'apposition ostéoblastique qui lui succède sont intimement liées (FROST H.M., 1973).

dans 70 à 80 % des cas, la résorption ostéoclastique est normale : le blocage de la perte osseuse ne peut en aucun cas permettre une restauration de la masse osseuse, et il est alors nécessaire de *stimuler l'activité ostéoblastique*. Alors qu'in vitro la plupart des hormones ont un effet inhibiteur sur la synthèse de collagène par l'os en culture (RAISZ L.G. et KREAM B.E., à paraître), le fluor d'une part et le fragment 1-34 de la parathormone humaine synthétique humaine d'autre part sont capables de stimuler l'ostéoformation au niveau *tissulaire* in vivo.

— une troisième possibilité consiste à *stimuler la natalité des unités multicellulaires du remodelage osseux* soit par la PTH synthétique soit par la stimulation de la production endogène de PTH, *puis dans un deuxième temps à freiner l'activité ostéoclastique* par la calcitonine ou les diphosphonates (MEUNIER P.J., 1979). Le but de cette manipulation séquentielle des unités multicellulaires de remodelage est de rendre positif le bilan tissulaire au niveau de chaque unité en abrégant la durée d'activité des ostéoclastes sans réduire celle des ostéoblastes, le message inducteur de la différenciation des ostéoblastes pouvant être transmis par les ostéoclastes selon les théories de FROST. Le Cl₂MDP semble particulièrement intéressant dans la deuxième phase du traitement puisqu'il inhibe puissamment la résorption ostéoclastique tout en lais-

sant persister l'activité ostéoblastique comme nous l'avons vu dans l'étude histologique de l'os non pagétique des pagétiques traités par le Cl_2MDP (Chapitre II). Cette méthode semble prometteuse dans le traitement des ostéoporoses ne comportant pas d'anomalies du remodelage osseux alors que ses résultats sont très incertains dans les ostéoporoses avec dépression ostéoblastique.

A la lumière de ces connaissances, nous rappellerons brièvement les possibilités offertes par les traitements actuels, puis nous rapporterons les résultats obtenus dans le traitement de 27 ostéoporotiques par le Cl_2MDP , d'après les données biologiques non encore publiées qui nous ont été aimablement communiquées par le Docteur C.C. JOHNSTON, et d'après les études histologiques correspondantes effectuées au Laboratoire d'Histodynamique Osseuse de Lyon.

b) Le traitement préventif de l'ostéoporose.

Outre les mesures générales (activité physique), le seul traitement préventif dont l'efficacité est bien établi est l'emploi des oestrogènes pour prévenir l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme. Des études en double aveugle contre placebo ont montré qu'un traitement oestrogénique administré pendant deux à cinq ans réduit significativement la perte osseuse mesurée par la méthode de CAMERON chez les femmes ovariectomisées (LINDSAY R. et coll., 1976) ou ménopausées (RECKER R.R. et coll., 1977). Cet effet s'accompagne d'une amélioration de la balance calcique et d'une réduction indiscutable de l'incidence des fractures du col fémoral et de l'extrémité inférieure du radius (WEISS N.S. et coll., 1980). La fréquence des tassements vertébraux semble réduite par le traitement oestrogénique, mais cet effet n'est pas formellement prouvé (HUTCHINSON T.A. et coll., 1979). Cependant, et bien que ce point soit controversé, il semble que les oestrogènes augmentent le risque de cancer de l'endomètre (DOLL R. et coll., 1977), l'adjonction de progestatifs permettant peut-être d'annuler ce risque (KAUNITZ A.M., 1980).

Le mécanisme de cet effet protecteur des oestrogènes est peut-être indirect. En effet, il n'existe pas de récepteurs oestrogéniques dans l'os (CHEN T.L. et FELDMAN D., 1978) et la résorption osseuse n'est influencée in vitro par les oestrogènes qu'à très forte concentration (LISKOVA-KIAR M., 1976).

c) Les traitements curatifs de l'ostéoporose.

1. Le fluorure de sodium.

L'utilisation du fluor fait suite à la constatation des condensations osseuses au cours des fluoroses. Le fluor a fait l'objet de multiples expérimentations depuis 20 ans (BERNSTEIN D.S. et COHEN P., 1967 - JOWSEY J. et coll., 1972 - BRIANCON D., 1979). Lorsqu'il est administré à la dose de 50 mg/jour associé à du calcium (1 g/jour) et à de la Vitamine D2 (8000 UI/jour) pendant deux ans chez 66 ostéoporotiques (BRIANCON D., 1979), il entraîne une réduction des douleurs et du risque fracturaire évalué radiologiquement dans la deuxième année du traitement. Histologiquement le fluor entraîne une augmentation dans 75 % des cas du volume trabéculaire osseux qui se normalise dans 60 % des cas, passant globalement de $9,46 \pm 2,72$ % avant à $17,04 \pm 9,88$ % après deux ans de traitement. Cet effet témoigne d'une stimulation de l'activité ostéoblastique au niveau cellulaire. Ces résultats appréciables doivent être tempérés par un certain nombre d'inconvénients (BAYLINK D.J. et IVEY J.L., 1980) :

les effets secondaires sont fréquents au cours des traitements prolongés (RIGGS B.L. et coll., 1980) dominés par les troubles digestifs et les douleurs articulaires ou périarticulaires.

- l'accumulation de tissu ostéoïde peut s'associer à un effondrement de la vitesse de calcification, réalisant une ostéomalacie histologique, et ce, même lorsque les malades sont supplémentés en calcium et en vitamine D (6 cas sur 25 dans la série de BRIANCON).

- l'augmentation du volume trabéculaire osseux se fait par élargissement des travées préexistantes sans reconstitution d'un réseau homogène régulièrement anastomosé et le fluor à forte dose (200 ppm/jour) provoque en deux semaines une réduction de la résistance à la compression des os du rat (WOLINSKY I. et coll., 1972).

- RIGGS note une incidence des tassements vertébraux identique chez 36 ostéoporotiques traités pendant six ans par fluor (40-65 mg/jour), calcium (1 à 1,5 g/jour) et vitamine D (100 000 U/semaine) et chez 32 ostéoporotiques non traités (RIGGS B.L. et coll., 1980).

- Enfin, un certain nombre de malades n'augmentent pas leur volume trabéculaire osseux (7 sur 28 dans la série de BRIANCON).

En attendant mieux, le fluor reste toutefois une thérapeutique préceuse dans l'ostéoporose, car les autres traitements sont actuellement décevants. Signalons que le Fluor peut être administré sous forme d'acide nifluminique, un anti-inflammatoire qui s'est révélé capable d'induire une ostéose

fluorée en cas d'administration prolongée à forte posologie (PROST A. et coll., 1978 - MEUNIER P.J. et coll., 1980).

2. La calcitonine.

Administrée à la dose de 100 à 300 unités MRC par semaine, la calcitonine de porc est inefficace dans le traitement de l'ostéoporose, radiologiquement et histologiquement (JOWSEY J. et coll., 1971 a - KUNTZ D. et coll., 1973).

L'adjonction de Calcium (1 g/jour) freine la réaction hyperparathyroïdienne que provoque la calcitonine mais ne permet pas d'augmenter la masse osseuse (JOWSEY J. et coll., 1978).

En pratique, l'utilisation de la calcitonine seule ne paraît logique que dans les ostéoporoses à haut niveau de remodelage et sous forme de cures discontinues afin de ne pas déprimer secondairement l'apposition ostéoblastique.

3. Le traitement de l'ostéoporose par la vitamine D et ses dérivés.

Ce traitement repose sur l'hypothèse qu'une carence relative en 1-25 (OH)₂ D₃ serait responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de calcium d'où une négativation de la balance calcique favorisant l'apparition d'une ostéoporose (RIGGS B.L. et GALLAGHER J.C., 1978). De fait, l'absorption intestinale est réduite avec l'âge (AVIOLI L.V. et coll., 1965) mais l'existence d'une absorption intestinale du calcium significativement réduite chez les ostéoporotiques par rapport aux témoins de même âge est discuté (CANIGGIA A. et coll., 1965 - KINNEY W.R. et coll., 1965). Une telle diminution semble toutefois habituelle dans les ostéoporoses post-ménopausiques (RIGGS B.L. et GALLAGHER J.C., 1978) ce qui est logique puisque les oestrogènes sont parmi les plus puissants stimulants de la production de 1-25 (OH)₂ D₃ (TANAKA Y. et coll., 1978). Il est toutefois étonnant que dans ce cas l'ostéoporose ne s'accompagne pas d'une véritable ostéomalacie histologique.

Le traitement fait généralement appel aux dérivés hydroxylés de la vitamine D qui sont directement actifs. Le traitement par le 1 α hydroxycholecalciférol à la dose de 0,5 à 2 μ g/jour entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et une positivation de la balance calcique. Histologiquement on note une augmentation des surfaces d'apposition osseuses et une augmentation du volume trabéculaire osseux qui passe de $11,7 \pm 4,3$ à $15,3 \pm 6,2$ chez 4 malades (LINDHOM T.S. et coll., 1977). Ce traitement expose à des épisodes hypercalcémiques alors que l'augmentation de la calciurie constamment observée n'augmente que faiblement le risque de lithiase

urinaire (NORDIN B.E.C., 1977). Des effets comparables sont notés avec le 1-25 dihydroxycholécalférol (DAMBACHER M.A. et coll., 1979) et avec le 24-25 dihydroxycholécalférol qui ne provoque pas d'hypercalcémie (REEVE J. et coll., 1979).

Expérimentalement, tous les dérivés hydroxylés de la vitamine D stimulent la résorption osseuse en culture tissulaire (HAUSSLER M.R. et Mac CAIN T.A., 1977 - STERN P.H. et coll., 1975). Les dérivés hydroxylés en 1 mais pas le 25 hydroxycholécalférol ni le 24-25 dihydroxycholécalférol inhibent la synthèse du collagène osseux (RAISZ L.G. et coll., 1978). Le 24-25 dihydroxycholécalférol semble le métabolite le plus important dans les processus de formation osseuse (ORNOY A. et coll., 1978) et semble le seul capable de stimuler la production de glycosaminoglycans par les cellules cartilagineuses isolées (GARABEDIAN M. et coll., 1978).

Quoiqu'il en soit, le problème de l'efficacité éventuelle des dérivés de la vitamine D dans le traitement de l'ostéoporose ne peut pas être actuellement tranché car les études réalisées portent sur de trop petits nombres de malades.

4. Les autres traitements curatifs de l'ostéoporose maladie.

Le calcium est prescrit de façon courante mais son efficacité est discutable. *Le phosphore* semble capable de stimuler la synthèse du collagène osseux et sa minéralisation (FEINBLATT J. et coll., 1970 - RAISZ L.G. et coll., 1975 a) mais son administration chronique à forte dose entraîne des calcifications des tissus mous (LAFLAMME G.H. et JOWSEY J., 1972) et un hyperparathyroïdisme secondaire, responsable d'une perte osseuse. *Les oestrogènes et les anabolisants de synthèse* semblent incapables de restaurer une masse osseuse normale (COURPRON P. et MEUNIER P., 1978).

Deux nouvelles tentatives semblent intéressantes :

— *un traitement associant phosphore* (1,5 g/jour) *et calcitonine* (50 unités/j. pendant 5 jours toutes les trois semaines) pendant six mois a entraîné une augmentation du volume trabéculaire osseux chez les 8 malades traités, la valeur moyenne du V.T.O. passant de 10,42 à 14,22 % avec extension des paramètres d'apposition osseuse sans modification des surfaces de résorption (RASMUSSEN H. et coll., 1980). Cette étude en double aveugle comportait deux autres groupes, l'un traité par placebo, l'autre par calcitonine seule dans lesquels cette amélioration n'est pas retrouvée.

— les résultats préliminaires de l'utilisation du fragment 1-34 de la parathormone humaine synthétique, dépourvu d'effet hypercalcémiant, administré

par voie sous cutanée à la dose de 50 à 100 $\mu\text{g}/\text{jour}$ pendant six mois, montrent une augmentation importante des surfaces de résorption et d'apposition osseuse témoignant d'une élévation du *turn over* osseux, mais le bilan tissulaire est positif puisque le volume trabéculaire osseux augmente en moyenne de 70 % (REEVE J. et coll. 1976 - PARSONS J.A. et coll., 1979 - REEVE J. et coll., 1980), cette augmentation paraissant se faire au prix d'un accroissement de la porosité corticale. Ces constatations sont un peu surprenantes puisque la parathormone entraîne *in vitro* une stimulation de l'activité des ostéoclastes, une réduction de l'activité des ostéoblastes (WONG G.L. et coll., 1977) et une inhibition lente de la synthèse du collagène (DIETRICH J.W. et coll., 1976). Toutefois la parathormone entraîne une augmentation du recrutement des ostéoclastes bien démontré récemment, (FELDMAN R.S. et coll., 1980) qui doit entraîner secondairement un recrutement augmenté des ostéoblastes.

Ces résultats très prometteurs devront être confirmés sur un plus grand nombre de malades, car ce traitement semble soulever trois problèmes :

- l'absence d'augmentation de la balance calcique sous traitement semble indiquer que l'augmentation du V.T.O. se fait, au moins partiellement, au détriment des corticales, comme le montre la réduction de la densité osseuse fémorale.
- l'administration par voie sous cutanée une fois par jour provoque probablement un pic plasmatique trop bref de PTH. Ainsi, l'absence d'augmentation de l'absorption intestinale du calcium s'expliquerait par une stimulation intermittente et insuffisante de la 1 α hydroxylase rénale.
- l'apparition d'anticorps anti-1-34 PTH est survenue chez le seul malade dont le volume trabéculaire osseux a diminué sous traitement.

Ainsi, le seul traitement maniable de l'ostéoporose dont l'efficacité soit actuellement prouvée et qui paraisse capable de rendre positif le bilan tissulaire osseux, donc de restaurer le capital osseux, est le fluorure de sodium, associé à une supplémentation calcique ou vitamino-calcique. Les résultats obtenus avec l'association phosphore-calcitonine et avec le fragment 1-34 de la parathormone sont encourageants et devraient inviter à tester l'efficacité des thérapeutiques séquentielles faisant appel successivement à la parathormone et à un anti-ostéoclastique, type calcitonine.

III. Effets du Cl_2MDP utilisé seul dans le traitement de l'ostéoporose

L'emploi des autres diphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose a été un échec : l'EHDP à la dose de 10 à 20 mg/kg/jour pendant trois mois a entraîné une perte osseuse de l'ordre de 20 à 30 % chez 4 ostéoporotiques associée à des signes histologiques d'ostéomalacie. L'EHDP provoque en outre une hyperphosphorémie responsable d'une élévation de la iPTH avec une hypercalcémie chez trois d'entre eux (JOWSEY J. et coll., 1971 b). BIJVOET a traité 7 ostéoporotiques par l'APD à la dose d'1 mg/kg/jour pendant 6 à 12 mois qui entraîne une amélioration de la balance calcique, une chute du calcium sérique, une élévation de la iPTH responsable d'une augmentation du $1\text{-}25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ et d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. Toutefois, les biopsies osseuses iliaques post-thérapeutiques montrent l'apparition de plaques sclérotiques d'os non lamellaire calcifié mais avec une structure très irrégulière et pauvre en collagène (BIJVOET O.L.M., 1980).

Nous rapporterons les résultats obtenus dans le traitement de l'ostéoporose par le Cl_2MDP administré pendant six mois à la posologie de 400 mg/j (11 malades) ou 1600 mg/jour (16 malades) au cours d'une étude pilote menée dans le service du Professeur JOHNSTON (Indiana University Medical School and Veterans Administration Hospital, Indianapolis - USA).

14 malades ont subi une biopsie osseuse iliaque avant et à l'issue des six mois de traitement. Les biopsies osseuses ont été techniquées et lues dans le laboratoire d'histodynamique osseuse (Professeur P. MEUNIER, Faculté Alexis Carrel, Lyon). Nous ferons aussi état des résultats biologiques que nous a aimablement communiqués le Professeur JOHNSTON mais nous ne disposons pas des résultats cliniques et radiologiques de cette étude.

a) Effets biologiques du Cl_2MDP dans l'ostéoporose.

(Tableaux XXXVI et XXXVII).

Un bilan phosphocalcique complet a été effectué chez tous les malades avant traitement puis à la fin du premier et du sixième mois de Cl_2MDP . Les examens suivants ont été faits :

— dans le sang :

- . Dosage du calcium total (mg/l) et du calcium ionisé (mEq/l).
- . Dosage de la phosphorémie (mg/l) et des phosphatases alcalines sériques (UI/l).
- . Dosage de la parathormone sérique (pg/ml) par méthode radioimmunologique.

	0 mois	1 mois	6 mois	+ 3 mois
iPTH (pg/ml)	529 ± 63 (11)	741 ± 90 (+32 %) NS (8)	621 ± 99 (+4 %) NS (5)	414 ± 79 (6)
Ca ionisé (mEq/l)	2,41 ± 0,05 (10)	2,39 ± 0,05 NS (9)	2,32 ± 0,03 NS (5)	2,34 ± 0,06 (6)
Ca total (mg/l)	95 ± 1,5 (11)	97 ± 1 NS (11)	94 ± 2 NS (5)	96 ± 2 (6)
Phosphore (mg/l)	41 ± 2 (11)	36 ± 3 p < 0,01 (11)	40 ± 2 NS (5)	38 ± 2 (6)
Phosphatases alcalines (UI/l)	85 ± 10 (11)	97 ± 10 NS (11)	69 ± 6 NS (5)	88 ± 8 (6)
Calcémie (mg/24 h)	120,8 ± 17,2 (11)	112,8 ± 19,3 NS (11)	111,6 ± 10,4 NS (5)	97,5 ± 23,9 (6)
Hydroxyprolinurie (mg/24 h)	18,2 ± 3,1 (8)	16,1 ± 2,1 NS (11)	10,5 ± 2 NS (5)	15,2 ± 3,4 (6)
AMPc urinaire (umol/24 h)	8,0 ± 2,03 (7)	7,25 ± 0,93 NS (11)	6,08 ± 0,69 NS (5)	5,7 ± 1,49 (6)

(le chiffre entre parenthèses indique le nombre de malades chez qui le dosage a été fait)

Tableau XXXVI : Evolution des paramètres biologiques sanguins et urinaires sous et après traitement par le Cl₂MDP (400 mg/j). (C.C. JOHNSTON).

	0 mois	:	1 mois	:	6 mois	:	+ 3 mois
iPTH (pg/ml)	610 $\pm$ 62 (15)	:	734 $\pm$ 76 (+25 %) : p < 0,05 (15)	:	778 $\pm$ 109 (+30%) : p < 0,1 (10)	:	505 $\pm$ 99 (9)
Ca ionisé m Eg/l)	2,43 $\pm$ 0,02 (16)	:	/ 2,32 $\pm$ 0,03) : p < 0,02 (15)	:	2,28 $\pm$ 0,03 : p < 0,02 (8)	:	2,3 $\pm$ 0,07 (9)
Ca total (mg/l)	94 $\pm$ 1 (16)	:	95 $\pm$ 1 : NS (15)	:	93 $\pm$ 1 : NS (10)	:	94 $\pm$ 2 (9)
Phosphore (mg/l)	38 $\pm$ 2 (16)	:	36 $\pm$ 2 : NS (16)	:	38 $\pm$ 1 : NS (10)	:	36 $\pm$ 2 (9)
Phosphatases alcalines (UI/l)	93 $\pm$ 6 (16)	:	119 $\pm$ 10 : p < 0,01 (16)	:	107 $\pm$ 11 : NS (10)	:	88 $\pm$ 8 (9)
Calcémie (mg/24 h)	108,6 $\pm$ 13,7 (16)	:	82,5 $\pm$ 11,2 : p < 0,05 (16)	:	119,9 $\pm$ 15,9 : NS (10)	:	116,2 $\pm$ 23,7 (9)
Hydroxyprolinurie (mg/24 h)	17,9 $\pm$ 1,6 (16)	:	16,1 $\pm$ 1,4 : NS (16)	:	12,4 $\pm$ 1,1 : NS (10)	:	15,3 $\pm$ 1,5 (9)
AMPc urinaire (umol/24 h)	6,26 $\pm$ 0,76 (16)	:	7,27 $\pm$ 1,14 : NS (16)	:	6,98 $\pm$ 1,05 : p < 0,05 (10)	:	5,59 $\pm$ 0,92 (9)

(le chiffre entre parenthèse indique le nombre de malades chez qui le dosage a été fait)

Tableau XXXVII : Evolution des paramètres biologiques sanguins et urinaires sous et après traitement par le Cl₂MDP (1600 mg/j).

(C.C. JOHNSTON)

– dans les urines :

. Dosage de la calciurie (mg/24 h) et de l'hydroxyprolinurie (mg/24 heures).

. Dosage de l'AMP cyclique urinaire ($\mu\text{mol}/24$ heures).

1. Effets du Cl_2MDP sur la calcémie.

Le calcium total plasmatique reste normal sous Cl_2MDP , dans les deux groupes. En revanche, *le calcium ionisé chute sous Cl_2MDP* pendant toute la durée du traitement. Cette réduction est plus marquée dans le groupe de malades traités par 1600 mg/jour où elle est significative au premier et au sixième mois de traitement.

2. Effets du Cl_2MDP sur la phosphorémie.

La phosphorémie décroît légèrement en début de traitement dans les deux groupes puis remonte en fin de traitement. Ces variations ne sont pas significatives sauf au premier mois chez les malades traités par 400 mg/jour de Cl_2MDP .

3. Effets du Cl_2MDP sur la iPTH.

Le Cl_2MDP entraîne une *élévation significative de la iPTH plasmatique* chez les ostéoporotiques traités par 1600 mg/jour, la valeur moyenne passant de 610 ± 62 pg/ml avant à 747 ± 72 pg/ml au premier mois et à 778 ± 109 au sixième mois de traitement. L'augmentation qui se produit chez 10 malades sur 15 au premier mois et chez 8 malades sur 10 au sixième mois est respectivement de 25 % et de 30 %.

Chez les malades traités par 400 mg/jour, l'augmentation de la parathormone est sensible au premier mois mais non significative, la valeur moyenne passant de 529 ± 63 pg/ml avant à 741 ± 90 pg/ml au premier mois (+ 32 %) et à 621 ± 99 pg/ml au sixième mois (+ 4 %).

Après l'arrêt du traitement, la parathormone se normalise dans les deux groupes. A + 3 mois, la valeur moyenne est de 505 ± 99 pg/ml après 1600 mg et de 414 ± 79 pg/ml après 400 mg. Les trois malades chez qui le Cl_2MDP a induit une élévation importante de la parathormone (comprise entre 1028 et 122 pg/ml) ont une parathormone normale trois mois après l'arrêt du traitement.

Un seul malade avait une parathormone nettement pathologique avant traitement (1202 pg/ml). Le taux plasmatique augmente légèrement

sous Cl_2MDP (1392 pg/ml au premier mois et 1331 pg/ml au sixième mois) et redescend à 927 pg/ml à + 3 mois.

4. Effets du Cl_2MDP sur les phosphatases alcalines sériques.

Les phosphatases alcalines *augmentent légèrement* sous traitement, dans les limites de la normale. L'élévation est significative au premier mois chez les malades traités par 1600 mg/jour.

5. Effets du Cl_2MDP sur la calciurie.

Dans l'ensemble, la calciurie reste normale sous Cl_2MDP . Toutefois, on note une réduction significative au premier mois sous forte posologie, la calciurie moyenne passant de $108,6 \pm 13,7$ mg/24 heures à $82,5 \pm 11,2$ mg/24 heures ($p < 0,05$).

6. Effets du Cl_2MDP sur l'hydroxyprolinurie.

L'hydroxyprolinurie qui est basse initialement, n'est pas modifiée par le Cl_2MDP aux deux posologies.

7. Effets du Cl_2MDP sur l'AMP cyclique urinaire.

L'AMP cyclique urinaire n'est pas modifié sous faible posologie. En revanche on note une nette élévation qui est significative en fin de traitement ($p < 0,05$) chez les ostéoporotiques traités par 1600 mg/jour de Cl_2MDP . A + 3 mois les taux sont comparables aux valeurs initiales.

En somme, le Cl_2MDP induit chez les ostéoporotiques une baisse du calcium ionisé et de la calciurie, une élévation nette de la parathormone, plus discrète des phosphatases alcalines sériques et de l'AMP cyclique urinaire. Ces variations sont surtout sensibles sous forte posologie (1600 mg/jour de Cl_2MDP).

b) Effets histologiques du Cl_2MDP dans l'ostéoporose. (Tableau XXXVIII).

Les résultats portent sur les 15 malades qui ont actuellement subi une biopsie osseuse avant et après traitement. Dix ont été traités par 1600 mg/jour et cinq par 400 mg/jour.

Cl2MDP		VTO (%)	SR (%)	O.C./mm ²	SO (%)	S.OB (%)	SDM (%)	SM (%)	VC (μ/j)
1600 mg/j.	Avant	11,0 + 3,3	5,2 + 2,0	0,28 + 0,18	15,6 + 2,9	5,7 + 4,9	3,3 + 2,2	5,9 + 4,2	0,65 + 0,14
	Après	13,2 + 3,2	5,0 + 2,0	0,26 + 0,18	22,4 + 6,1	6,8 + 2,7	5,7 + 3,5	8,7 + 4,6	0,59 + 0,06
	T.W.	NS (10)	NS (10)	NS (9)	P 0,01 (10)	NS (10)	P 0,05 (10)	NS	NS (9)
400 mg/j.	Avant	13,8 + 5,5	4,6 + 1,4	0,41 + 0,29	31,5 + 7,0	12,8 + 8,8	8,4 + 5,8	11,7 + 6,9	0,80 + 0,11
	Après	16,4 + 3,9 (5)	5,6 + 1,7 (5)	0,24 + 0,23(5)	19,2 + 8,4 (4)	6,6 + 2,8 (4)	4,4 + 2,3 (4)	6,7 + 2,0 (4)	0,53 + 0,09 (5)
	Avant	11,9 + 4,4	5,0 + 2,2	0,32 + 0,22	20,2 + 8,5	7,7 + 6,8	4,8 + 4,1	7,6 + 5,5	0,66 + 0,12
	Après	14,3 + 3,6	5,2 + 1,9	0,26 + 0,19	21,5 + 6,7	6,8 + 2,6	5,3 + 3,2	8,1 + 4,0	0,57 + 0,07
	T.W.	NS (15)	NS (15)	NS	NS (14)	NS (14)	NS (14)	NS (14)	NS (14)

() : nombre de malades
O.C. : nombre d'ostéoclastes
SDM : surfaces doublement marquées par la tétracycline
VC : vitesse de calcification

T.W. : test de Wilcoxon
S.O. : surfaces ostéoclastiques
SDM : surfaces doublement marquées par la tétracycline

VTO : volume trabéculaire osseux
S.OB : surfaces ostéoblastiques
SM : surfaces simplement et doublement marquées par la tétracycline

Tableau XXXVIII :

Paramètres histomorphométriques chez 14 ostéoporotiques avant et après 6 mois de traitement par le Cl2MDP à deux posologies.

1. Le volume trabéculaire osseux (V.T.O.).

Il passe de $11 \pm 3,3$ % avant à $13,2 \pm 3,2$ % après 1600 mg/jour de Cl_2MDP et de $13,8 \pm 5,5$ % à $16,4 \pm 3,9$ % après 400 mg/jour. La moyenne globale passe de $11,9 \pm 4,4$ % avant à $14,3 \pm 3,6$ % après six mois de traitement. Cette augmentation est faible et non significative. Toutefois, deux malades présentaient avant traitement un volume trabéculaire osseux (VTO) normal (19,6 % et 22,9 %). Si l'on exclue ces deux malades, le *V.T.O. passe de 10,5 % à 14,4 % et l'augmentation, qui est en moyenne de 37 % est hautement significative* ($p < 0,01$ - $n = 13$ - Test T de Wilcoxon). (Figure 53).

Si on analyse individuellement ces valeurs, on note que deux malades sur 13 ont un V.T.O. qui baisse passant respectivement de 10 % à 8,5 % et de 14,8 % à 13,1 %, les 11 autres malades présentant une élévation du V.T.O. sous Cl_2MDP . Avant traitement, 12 malades ont un V.T.O. inférieur à 14 %, 7 d'entre eux ayant un V.T.O. inférieur ou égal à 11 %. Après le Cl_2MDP , 6 malades ont encore un V.T.O. inférieur à 14 %, dont 3 seulement inférieurs à 11 %. Inversement, *le V.T.O. est normalisé chez 7 malades sur 13 après Cl_2MDP* (V.T.O. supérieur à 15 %).

2. Les paramètres de résorption osseuse.

2.1. Les surfaces de résorption ostéoclastique.

Elles sont peu modifiées sous traitement, passant de $5,2 \pm 2$ % à 5 ± 2 % sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP , et de $4,6 \pm 1,4$ % à $5,6 \pm 1,7$ % sous 400 mg/jour de Cl_2MDP . Lorsque les surfaces de résorption sont élevées avant traitement, ($> 4,7$ %), elles sont réduites sous Cl_2MDP , passant de $6 \pm 1,4$ % à $5,2 \pm 1,9$ %, alors qu'elles sont significativement augmentées sous Cl_2MDP lorsqu'elles sont basses initialement, passant de $3,4 \pm 0,8$ % avant à $4,8 \pm 0,9$ % après ($p < 0,05$ - $n = 6$).

2.2. Le nombre d'ostéoclastes.

Il est peu modifié sous traitement, passant de $0,28 \pm 0,18$ ostéoclastes/mm² à $0,26 \pm 0,18$ ostéoclastes/mm² sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP et de $0,41 \pm 0,29$ à $0,24 \pm 0,23$ ostéoclastes/mm² sous 400 mg. Si l'on considère les 5 malades ayant un nombre d'ostéoclastes normal ou bas avant traitement, leur valeur s'élève sensiblement sous Cl_2MDP , passant de 0,13 à 0,21/mm². Inversement, *le traitement réduit significativement le nombre d'ostéoclastes des 9 malades présentant un chiffre élevé initialement*, le nombre/mm² passant de 0,43 avant à 0,23 après ($p < 0,01$).

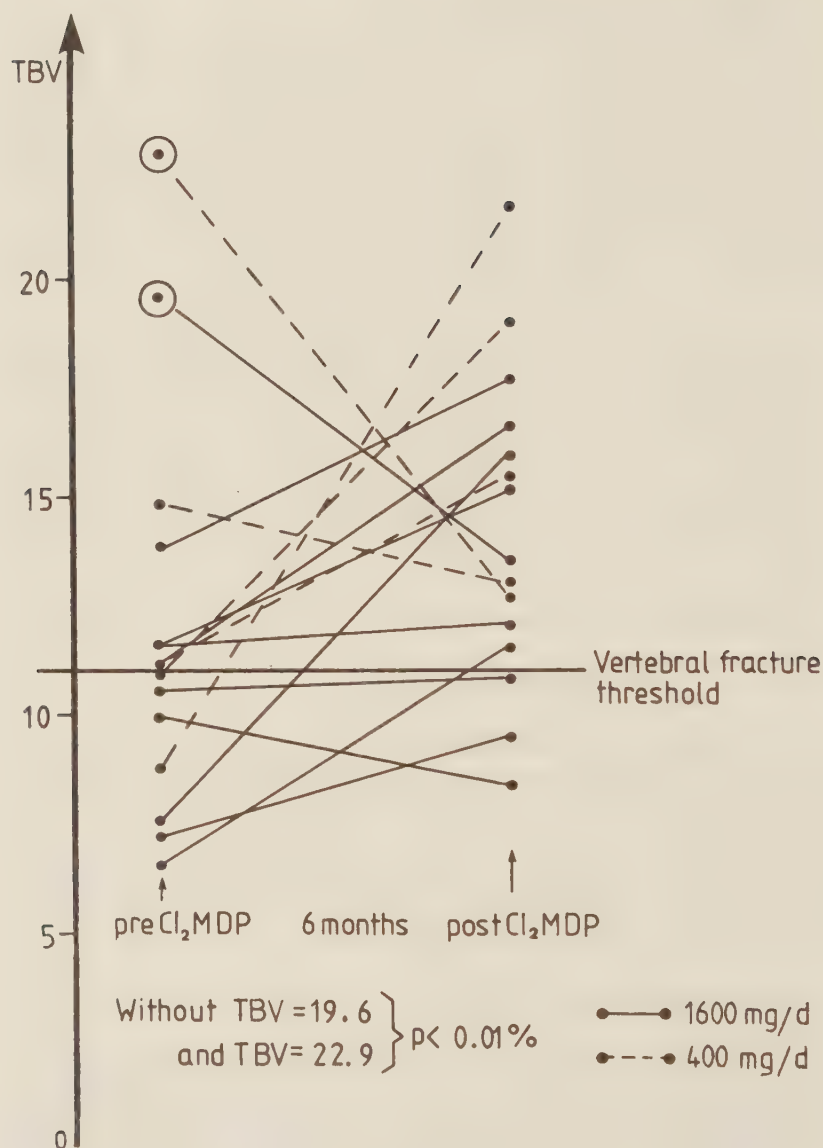


Figure 53 : Variations du volume trabéculaire osseux chez 15 ostéoporotiques traités pendant 6 mois par le Cl_2MDP à la posologie de 400 mg/jour (5 cas) et 1600 mg/jour (10 cas).

3. Les paramètres d'apposition osseuse.

3.1. Les surfaces ostéoïdes.

Elles augmentent significativement sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP , passant de $15,6 \pm 2,9 \%$ avant à $22,4 \pm 6,1 \%$ après ($n = 10$ - $p < 0,01$). Elles sont réduites chez les 4 malades traités par 400 mg/jour où la mesure a été possible avant ($31,5 \pm 7 \%$) et après ($19,2 \pm 8,4 \%$).

3.2. Les surfaces ostéoblastiques.

Les surfaces ostéoblastiques, exprimées en pourcentage des surfaces trabéculaires ou en pourcentage des surfaces ostéoïdes ne sont pas modifiées de façon significative sous Cl_2MDP aux deux posologies.

3.3. Les surfaces ostéoïdes marquées par la tétracycline.

L'étendue des surfaces simplement marquées, des surfaces doublement marquées et de l'ensemble des surfaces marquées par la tétracycline augmente régulièrement chez les dix ostéoporotiques traités par 1600 mg/jour et chez l'ensemble des malades aux deux posologies. On note que l'extension des surfaces doublement marquées est significative sous 1600 mg/jour de Cl_2MDP ($p < 0,05$), et que ces effets ne semblent pas se produire chez les quatre malades traités par 400 mg/jour où les mesures ont été possibles.

4. La vitesse de calcification osseuse.

Elle est peu modifiée en os cortical, passant de $0,79 \mu/\text{jour}$ avant à $0,75 \mu/\text{jour}$ après, et diminue légèrement en os spongieux, passant de $0,65 \pm 0,14$ avant à $0,59 \pm 0,06 \mu/\text{jour}$ après 1600 mg/jour de Cl_2MDP , et de $0,80 \pm 0,11$ avant à $0,53 \pm 0,09 \mu/\text{jour}$ après 400 mg/jour. Toutefois, des modifications ne sont pas significatives. Par ailleurs, le groupe traité par 400 mg est réduit (5 malades) et parmi les 10 malades traités par 1600 mg/jour, on n'observe jamais après traitement une vitesse de calcification anormalement basse (inférieure à $0,50 \mu/\text{jour}$).

En somme, le Cl_2MDP entraîne une augmentation de l'ordre de 37 % du volume trabéculaire osseux qui se normalise chez la moitié des malades environ. Les paramètres de résorption sont peu modifiées alors que les surfaces d'apposition osseuse doublement marquées par la tétracycline s'étendent significativement sous Cl_2MDP .

c) Discussion des effets du Cl₂MDP.

1. Effets biologiques.

Le Cl₂MDP administré seul chez les ostéoporotiques provoque **un hyperparathyroïdisme modéré et transitoire** qui est probablement secondaire à la baisse du calcium ionisé plasmatique. Cette baisse du calcium ionisé, ainsi que la réduction de la calciurie traduisent probablement le blocage de l'efflux calcique osseux, responsable de la sécrétion accrue de parathormone. L'élévation de la parathormone est à son tour responsable de la légère diminution de la phosphorémie sous traitement et de l'augmentation de l'AMP cyclique urinaire.

Il est intéressant de noter que l'élévation de la parathormone ne se traduit pas par une élévation de la calciurie et de l'hydroxyprolinurie qui reflètent la résorption osseuse, alors que les phosphatases alcalines s'élèvent légèrement, reflétant une activation ostéoblastique sous l'effet de la PTH.

Ces modifications biologiques sont comparables à celles observées chez les pagétiques traités par Cl₂MDP sans supplémentation, mais la réaction hyperparathyroïdienne est d'ampleur moins importante chez les ostéoporotiques dont le turn over osseux est beaucoup plus bas. Par ailleurs, la persistance sous Cl₂MDP d'une activation ostéoblastique (reflétée par les phosphatases alcalines) sous l'influence de la PTH avait déjà été notée dans le traitement des hyperparathyroïdies primitives par le Cl₂MDP.

2. Effets histologiques.

L'augmentation du volume trabéculaire osseux chez 11 des 13 malades dont le V.T.O. était anormalement bas avant traitement, avec un V.T.O. dans les limites de la normale dans la moitié des cas après traitement, représente un résultat préliminaire encourageant qui devra être confirmé sur un plus grand nombre de malades et si possible dans une étude contre placebo.

Ce résultat est à priori paradoxal puisque le Cl₂MDP est avant tout un médicament anti-ostéoclastique. Il s'explique par la réaction parathyroïdienne induite par le Cl₂MDP qui empêche secondairement le développement d'une résorption osseuse accrue **alors qu'il n'inhibe pas l'activation ostéoblastique stimulée par la PTH**. Cette activation se fait probablement au niveau tissulaire, par un recrutement accru des ostéoblastes, reflété histologiquement par une extension des surfaces ostéoides et des surfaces doublement marquées. Une activation au niveau cellulaire ne pourrait être évaluée que par comparaison de l'évolution de l'indice d'épaisseur du tissu ostéoïde et de la

vitesse de calcification de l'ostéoïde, mais un tel effet est peu probable compte tenu de l'effet inhibiteur de la parathormone sur la synthèse du collagène osseux *in vitro*, (DIETRICH J.W. et coll., 1976) et de la réduction de la vitesse d'apposition osseuse constatée dans les hyperparathyroïdies primitives (BRESSOT C., 1976).

Nous avons tenté de préciser les mécanismes en cause afin de déterminer :

- quels sont les facteurs qui conditionnent l'élévation de la parathormone, puisque le pourcentage d'élévation est très variable d'un malade à l'autre, et que certains malades présentent même une légère réduction de la parathormone sous Cl₂MDP.
- quels sont les facteurs qui conditionnent la réponse osseuse à cette élévation de la parathormone, puisque l'augmentation du volume trabéculaire osseux ne semble pas directement fonction du pourcentage d'élévation de la parathormone.

Facteurs conditionnant l'élévation de la parathormone :

L'élévation de la parathormone n'est corrélée significativement ni avec l'étendue des surfaces de résorption avant, ni avec le nombre d'ostéoclastes/mm² avant traitement. L'élévation de la PTH ne dépend donc pas du niveau de la résorption osseuse avant traitement.

En revanche, l'élévation en pourcentage de la parathormone est significativement corrélée avec la vitesse de calcification avant Cl₂MDP ($p = 0,03$, $r = 0,5663$). Un test de régressions multiples montre que l'élévation de la parathormone est significativement corrélée avec l'extension des surfaces doublement marquées et la vitesse de calcification avant Cl₂MDP ($p = 0,05$, $r = 0,6343$). On peut donc conclure que l'élévation de la parathormone est conditionnée par l'activité ostéoblastique, jugée au niveau tissulaire, avant traitement.

Puisque la résorption osseuse est bloquée par le Cl₂MDP, on conçoit que le déséquilibre de la balance calcique, et donc l'élévation de la parathormone, seront d'autant plus importants que l'apposition osseuse est active initialement.

Facteurs conditionnant la réponse osseuse à l'élévation de la parathormone.

Il n'existe pas de corrélation significative entre l'élévation de la parathormone et l'étendue des surfaces de résorption, ou le nombre d'ostéoclastes après Cl₂MDP.

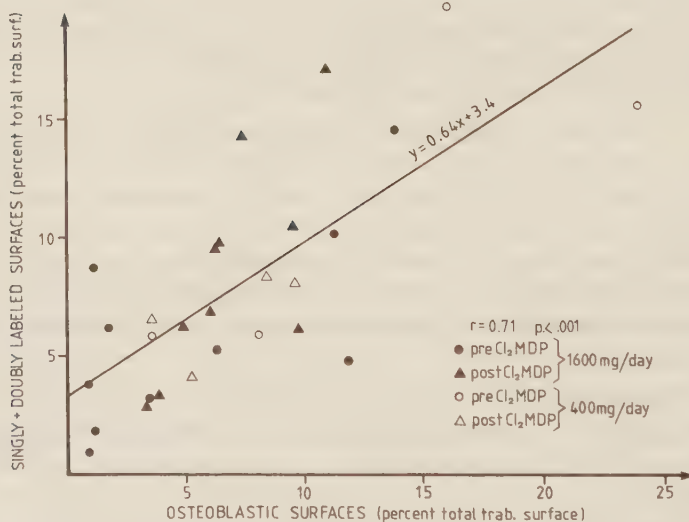
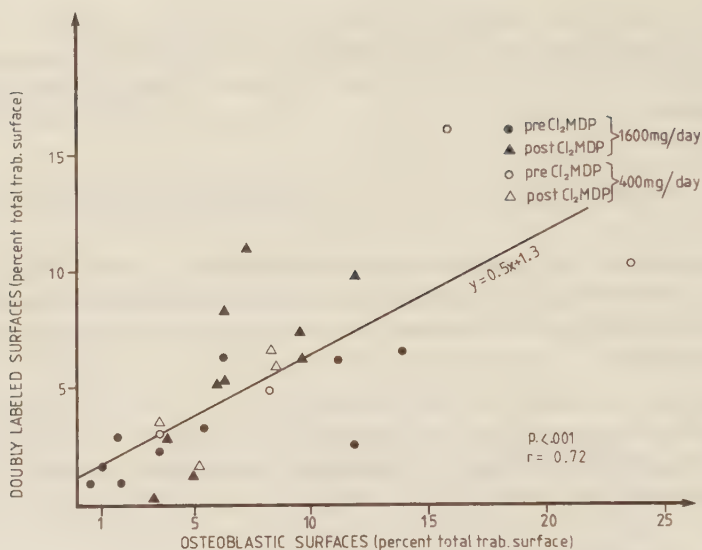


Figure 54 : Corrélation entre les surfaces ostéoblastiques et les surfaces doublement marquées par la tétracycline avant et après traitement par le Cl₂MDP aux deux posologies chez 14 ostéoporotiques.

Figure 55 : Corrélation entre les surfaces ostéoblastiques et les surfaces simplement et doublement marquées par la tétracycline avant et après traitement par le Cl₂MDP aux deux posologies chez 14 ostéoporotiques.

En revanche, il existe une corrélation significative entre l'élévation de la parathormone et l'étendue des surfaces ostéoïdes après traitement ($p = 0,025$, $r = 0,5922$).

De même il existe une corrélation significative chez l'ensemble des malades aux 2 posologies avant et après Cl_2MDP entre les surfaces ostéoblastiques et les surfaces marquées par la tétracycline (Figures 54 et 55).

On peut donc en conclure que l'ampleur de la réaction hyperparathyroïdienne conditionne l'extension des surfaces d'apposition. En d'autres termes, le Cl_2MDP n'inhibe pas la stimulation de l'apposition osseuse induite par la parathormone alors qu'il empêche l'augmentation de la résorption ostéoblastique réalisant ainsi une sorte de découplage des BMU favorable à l'apposition osseuse. Ces constatations confirment les observations biologiques et histologiques que nous avons pu faire dans la maladie de Paget lorsque l'os non pagétique est soumis à l'influence opposée du Cl_2MDP et d'une réaction hyperparathyroïdienne.

Conclusion.

Cette étude porte sur un nombre réduit de malades et ne permet pas de porter de conclusions définitives sur l'efficacité du Cl_2MDP administré seul dans l'ostéoporose. Les effets histologiques demandent à être vérifiés cliniquement et radiologiquement, par la réduction de l'incidence des tassements vertébraux sous Cl_2MDP .

L'analyse histomorphométrique montre *qu'il est possible de découpler le BMU en faveur de la formation osseuse sous les effets conjugués de la parathormone et du Cl_2MDP* . Si l'on rapproche ces résultats de ceux obtenus avec le fragment 1-34 de la PTH synthétique humaine, il semble possible de conjuguer les avantages respectifs de ces deux protocoles thérapeutiques :

- l'administration du fragment 1-34 semble préférable à la stimulation indirecte de la parathormone endogène car l'effet dose est plus facilement contrôlable.

l'adjonction d'un antiostéoclastique, calcitonine au Cl_2MDP semble nécessaire puisque la 1-34 PTH entraîne une augmentation de 60 % des surfaces de résorption et de 300 % du nombre d'ostéoclastes en six mois (REEVE J. et coll., 1980).

.. l'utilisation séquentielle des deux produits serait plus logique si l'on se réfère aux schémas de FROST (FROST H., 1980).

B. LE Cl_2MDP DANS LE TRAITEMENT DE L'OSTEODYSTROPHIE RENALE.

L'atteinte osseuse observée chez les insuffisants rénaux chroniques relève de multiples causes faisant intervenir notamment l'hypersecrétion secondaire de parathormone, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, les anomalies du métabolisme de la vitamine D, ainsi que d'autres facteurs métaboliques mal connus comme l'accumulation de métabolites toxiques non épurés par le rein et l'acidose tissulaire. L'importance relative de ces différents facteurs reste discutée. Histologiquement, l'ostéodystrophie rénale associe des signes d'hyperparathyroïdisme constants mais plus ou moins intenses et des signes d'ostéomalacie dans 10 à 20 % des cas seulement (MEUNIER P.J. et coll., 1976).

Lorsque l'analyse des radiographies osseuses et des biopsies iliaques montre que l'hyperrésorption est responsable des signes cliniques de l'ostéodystrophie rénale (douleurs et/ou fractures), le Cl_2MDP pourrait constituer un traitement d'appoint intéressant et mériterait d'être testé dans cette indication.

C. LE Cl_2MDP DANS LE TRAITEMENT DES RHUMATISMES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES.

Les rhumatismes inflammatoires chroniques et notamment la polyarthrite rhumatoïde entraînent des érosions osseuses juxta-articulaires qui sont liées à une hyperrésorption ostéoclastique au voisinage de l'atteinte articulaire inflammatoire (DUNCAN H. et coll., 1978). Cette atteinte osseuse semble peu influencée par les traitements anti-inflammatoires et aggrave considérablement le pronostic fonctionnel de ces maladies. Une étude actuellement en cours aux Etats Unis portant sur 100 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde compare les effets du Cl_2MDP (1600 mg/j) donné avec un placebo, les effets de l'acide acétyl salicylique (3200 mg/j) donnée avec un placebo du Cl_2MDP et les effets du Cl_2MDP (1600 mg/j) donné avec de l'acide acétyl salicylique (3200 mg/j). Les résultats concernant les effets préventifs du Cl_2MDP sur les érosions osseuses juxta-articulaires ne sont pas encore connus mais cette étude ne semble pas confirmer l'effet anti-inflammatoire du Cl_2MDP noté expérimentalement sur l'arthrite induite par l'adjuvant de Freund (FLORA L., 1979).

CONCLUSIONS

The proof of the therapeutic use of dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) has been carried out by the experimental studies both in vitro and in vivo. At low concentration, this molecule has been shown to strongly inhibit the osteoclastic resorption of bone tissue regardless of the stimulus used. In contrast to ethane-1-hydroxy-1, 1 diphosphonate (EHDP) used at the same concentration, Cl₂MDP does not cause a mineralization defect of osteoid tissue and growing cartilage. The mechanism of action of Cl₂MDP on bone remains partially unclear. One proposed is that it inhibits both the growth and dissolution of hydroxyapatite crystals in a manner similar to that of physiologically occurring inorganic pyrophosphate. Additionally, it has been shown to act upon osteoclasts, presumably by selectively inhibiting some metabolic pathways (e.g., glycolytic and citric acid cycle activities) without having direct cytotoxicity.

Herein are reported the therapeutic effects of Cl₂MDP as they have been directly observed or reported in the literature since the drug's first use for human disorders in Lyon in September 1977. To date, 93 patients have been treated in Lyon and 80 others cases have been reported. The first therapeutic use involved Paget's disease of bone. Administered orally during 6 months at a dose ranging from 400 mg/day to 2400 mg/day in 64 pagetic patients, Cl₂MDP induced a more rapid and marked decrease of bone pain, serum alkaline phosphatase and urine hydroxyproline than EHDP at the dose of 5 mg/kg/day. These results reflect the reduction by Cl₂MDP of the characteristic bone hyperremodelling of Paget's disease. The histomorphometric analysis of the iliac crest biopsies performed before and after treatment have confirmed the potent antiosteoclastic effect of Cl₂MDP and the lack of mineralization inhibition. A long lasting effect is provided with Cl₂MDP, as a sustained clinical and biochemical remission is achieved 2 years after withdrawing therapy in more than half of pagetic patients.

In 14 paraplegic patients, Cl₂MDP is likely to prevent the bone loss when given early in the first days after the trauma. Likewise, in 8 patients with bone metastasis a marked reduction, and in some instances a normalization, of the hypercalcemia was achieved by Cl₂MDP treatment. In this application, Cl₂MDP is an efficient oral therapy and can also be used intra

veinously. In the preliminary results on 13 patients with multiple myeloma, Cl₂MDP offers promise in preventing the plasmocytosis-induced bone loss. In general, it could be of interest in the management of excessive bone resorption in cancer.

These studies using Cl₂MDP done over three and a half years did not show any clinical or biological adverse side effects, but the safety of this product will have to be born out by multicentric studies followed over many years. In addition to its therapeutic potential, Cl₂MDP provides an interesting approach to the phosphocalcic homeostasis mechanisms. Thus, by selectively arresting the calcium efflux from bone without reducing the bone calcium influx, Cl₂MDP induces a stimulation of parathyroid glands. This has been shown by the iPTH increase in pagetic patients treated with Cl₂MDP without calcium and vitamin D supplementation. This parathyroid stimulation which induces a tissular activation of bone formation is probably responsible for the favourable histologic effects of Cl₂MDP observed in a pilot study of idiopathic osteoporosis. For the treatment of osteoporosis, the effectiveness of Cl₂MDP given alone or with the 1-34 synthetic human parathyroid fragment will have to be confirmed in the future. Likewise, a possible preventing effect of Cl₂MDP in the juxta articular bone erosions of rheumatoid arthritis will have to be investigated in further studies.

La justification de l'emploi du dichloromethylenediphosphonate (Cl₂MDP) en thérapeutique a été fournie par les études expérimentales in vitro et in vivo. Celles-ci ont montré que le produit à faible concentration inhibe fortement la résorption ostéoclastique du tissu osseux quel qu'en soit le stimulus. Contrairement à ce qui est observé avec des concentrations identiques d'éthane-1 hydroxy-1, diphosphonate (EHDP), cette action ne s'accompagne pas d'une inhibition de la minéralisation du tissu ostéoïde et du cartilage de croissance. Le mécanisme d'action sur l'os du Cl₂MDP reste mal connu, mais il paraît agir d'une part sur les cristaux d'hydroxyapatite dont il inhibe la croissance et la dissolution par un mécanisme physicochimique proche de celui par lequel agit physiologiquement le pyrophosphate inorganique, d'autre part sur les ostéoclastes eux-mêmes dont il inhibe sélectivement certaines voies métaboliques (inhibition de la glycolyse et de l'activité du cycle de l'acide citrique), mais sans exercer d'action cytotoxique directe.

Notre travail relate les effets thérapeutiques du Cl₂MDP tels qu'ils ont été observés ou rapportés après que le produit ait été administré pour la première fois chez l'homme à Lyon en Septembre 1977. A ce jour, 93 malades ont été traités à Lyon et 80 autres cas sont rapportés dans la littérature. Le premier essai en thérapeutique humaine a concerné la maladie osseuse de Paget. Administré oralement pendant 6 mois à la dose de 400 à 2400 mg/jour chez 64 pagétiques, le Cl₂MDP a entraîné une régression plus rapide et plus importante des douleurs osseuses, des phosphatases alcalines sériques et de l'hydroxyprolinurie que l'EHDP prescrit à 5 mg/kg/jour. Ces résultats reflètent la réduction sous Cl₂MDP de l'hyperremodelage caractéristique de cette maladie. L'analyse histomorphométrique des biopsies osseuses transiliaques pratiquées avant et après traitement a confirmé l'effet antiostéoclastique puissant du Cl₂MDP et l'absence d'inhibition de la minéralisation osseuse. Le Cl₂MDP est doué d'un effet rémanent prolongé puisque 2 ans après l'arrêt du traitement, plus de la moitié des pagétiques demeurent en rémission clinique et biologique.

Utilisé chez 14 paraplégiques, le Cl₂MDP a semblé capable d'empêcher la perte osseuse lorsqu'il est administré précocément dans les jours suivant le traumatisme. De même ce produit a permis de réduire fortement et

dans certains cas de normaliser l'hypercalcémie chez 8 malades atteints de métastases osseuses. Les résultats préliminaires obtenus chez 13 malades atteints de myélome semblent indiquer que le Cl_2MDP peut prévenir l'ostéolyse induite par la prolifération plasmocytaire et qu'il pourrait trouver plus généralement une indication dans la prévention des ostéolyses d'origine tumorale où il représente la première thérapeutique orale efficace et où il peut aussi être employé sous forme injectable.

Ces études poursuivies depuis 3 ans et demi n'ont pas révélé d'effets secondaires cliniques ou biologiques défavorables, mais l'innocuité du produit devra être confirmée par des études multicentriques et un recul plus important. Outre son intérêt thérapeutique, le Cl_2MDP permet une approche intéressante des mécanismes réglant l'homéostasie phosphocalcique. Ainsi, le blocage électif de l'efflux calcique osseux sans réduction de l'accrétion calcique induit une stimulation parathyroïdienne, bien mise en évidence par l'élévation de la iPTH observée chez les pagétiques lorsque le Cl_2MDP est administré sans supplémentation calcique et vitaminique D. Cette stimulation parathyroïdienne, responsable d'une activation tissulaire de la formation osseuse, rend probablement compte des effets histologiques favorables du Cl_2MDP observés dans une étude pilote sur l'ostéoporose commune. Dans cette indication, l'efficacité du Cl_2MDP donné seul ou en association avec le fragment synthétique 1-34 de la parathormone humaine devra être confirmée dans les études ultérieures. Il en est de même d'un effet préventif possible du Cl_2MDP dans les érosions osseuses juxta-articulaires des rhumatismes inflammatoires chroniques.

LE PRESIDENT DE LA THESE
Professeur G. VIGNON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LYON, LE 10 FEVRIER 1981

LE DOYEN DE L'U.F.R. LYON NORD

Docteur Y. MINAIRE
Maître de Conférences Agrégé

L'ADMINISTRATEUR PROVISOIRE
DE L'UNIVERSITE LYON I.

Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

AKSNES L., AARSKOG D.

Vitamin D metabolites in serum from hypoparathyroid patients treated with vitamin D₂ and 1 α hydroxy-vitamin D₃.

J. Clin Endocrinol Metab 1980 ; 51 : 823-9.

ALBRIGHT F., BURNETT C.H., COPE O., PARSON W.

Acute atrophy of bone (osteoporosis) simulating hyperparathyroidism.

J. Clin. Endocrinol 1941 ; 9 : 711-6.

ALCOCK N.W., SCHILS M.E.

Association of inorganic pyrophosphatase activity with normal calcification of rat costal cartilage in vivo.

Biochem J 1969 ; 112 : 505-10.

ALCOCK N.W.

Calcification of cartilage.

Clin Orthop 1972 ; 86 : 287-311.

ALEXANDRE C.

Le traitement de la maladie osseuse de Paget par l'éthane-1 Hydroxy-1, 1 Diphosphonate (EHDP).

Thèse Lyon, 1977, 302 p.

ALEXANDRE C., CHAPUY M.C., MEUNIER P.

Le test d'hypocalcémie aux calcitonines synthétiques de saumon et humaine.

Rev. Rhum 1979 a ; 46 (5) : 335-42.

ALEXANDRE C., TRILLET M., MEUNIER P., FISCHER C.

Traitement des paraplégies pagétiques par les diphosphonates.

Rev. Neurol. (Paris) 1979 b ; 135 : 625-32.

ALEXANDRE C., CHAPUY M.C., BRESSOT C., VIGNON E., ARLOT M., MATHIEU C. EDUARD C., JOHNSTON C.C. Jr., MEUNIER P.J.

Traitement de la maladie osseuse de Paget par l'éthane-1 Hydroxy-1, 1 diphosphonate à faible posologie.

Nouv. Presse Med 1980 a ; 9, 45 : 3429-33.

ALEXANDRE C.M., MATTHEWS J.L., MEUNIER P.J., MARTIN J.H., PETIT H.
Ultrastructural aspect of osteoclasts and osteoblasts in Paget's disease of bone treated with dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP).

In : Parathyroid Conferences. VII International conference on calcium regulating hormones. Sept 5-9, 1980 b.

ALI S.Y., SAJDERA S.W., ANDERSON H.C.

Isolation and characterization of calcifying matrix vesicles from epiphyseal cartilage.

Proc Nat Acad Sci (USA) 1970 ; 67 : 1513-20.

ALIAPOULOS M.A., GOLDBERGER P., MUNSON P.L.

Thyrocalcitonin inhibition of bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture.

Science 1966 ; 151 : 330-332.

ALTMAN R.D., JOHNSTON C.C. Jr., KHAIRI M.R.A., WELLMAN H., SFRAFINI A.N. and SANKEY R.R.

Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans)

New Engl J Med 1973 ; 289 : 1379-84.

ANDERSON H.C.

Matrix vesicles of cartilage and bone.

In : The biochemistry and physiology of bone, G.H. Bourne ed. Academic Press, Vol. IV, pp 135-157, 1976.

ANDERSON H.C., REYNOLDS J.J.

Pyrophosphate stimulation of calcium uptake into cultured embryonic bones. Fine structure of matrix vesicles and their role in calcification.

Devel Biol 1973 : 34 : 211.

ANDERSON J., DENT C.E., HARPER C., PHILPOT G.R.

Effect of cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with hypercalcaemia. Possible antagonistic actions of cortisone and vitamin D.

Lancet 1954 ; ii : 720-4.

ARLOT M.E., MEUNIER P.J.

Effects of two diphosphonates (EHDP and Cl₂ MDP) on serum uric acid in pagetic patients.

Calcif Tissue int (in press).

ARMSTRONG W.D., KNOWLTON M., GOUZE M.

Influence of estradiol and testosterone propionates on skeletal atrophy from disuse and on normal bones of mature rats.

Endocrinology 1945 ; 36 : 313-22.

ASKENASI R., De BACKER M., DEVOS A.

The origin of urinary hydroxylysyl glycosides in Paget's disease of bone and primary hyperparathyroidism.

Calcif Tissue Res 1976 ; 22 : 35.

AVIOLI L.V., Mc DONALD J.E., LEE S.W.

The influence of age on the intestinal absorption of ⁴⁵Ca in women and its relation to ⁴⁷Ca absorption in postmenopausal osteoporosis.

J. Clin Invest 1965 ; 44 : 1960-7.

BAGLIN A., GOUPIL A., LORTAT-JACOB A., ARFI S., GUERIS J., MILHAUD G., BENOIT J.

Hypercalcémie d'immobilisation.

Nouv. Presse Med 1978 ; 7 : 453-455.

BALDET P.

Histopathologie de l'os pagétique.

In : La maladie osseuse de Paget. 1er Coll. Reg. de Pathol. Locomotrice. Montpellier, Paris, Galliena, pp. 73-80, 1974.

BARAN D.T., JAFFE B.M., AVIOLI L.V.

Plasma prostaglandin E levels in Paget's disease : effect of Indomethacine.

Calcif Tissue Int 1979 ; 29 : 5-6

BARON R., VIGNERY A., TROSS R.B., FRIEDLAENDER

Effects of chemotherapy on bone resorption and formation in the rat : an in vitro and in vivo quantitative study.

Calcif Tissue Int 1980 ; 31, 1, 60 (abstract).

BASLE M., REBEL A., POUPLARD A., KOUYOUMDJIAN S., FILMON R., LEPA-TEZOUR A.,

Mise en évidence d'antigènes viraux de rougeole dans les ostéoclastes de la maladie osseuse de Paget.

C.R. Acad. Sci. Paris 1979 ; 289 : 225.

BASSETT C.A.L.

Biological significance of piezoelectricity.

Calcif. Tissue Res. 1968 ; 1 : 252-72.

BASSETT C.A.L., DONATH A., MACAGNO F., PREISIG R., FLEISCH H., FRANCIS M.D.

Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans.

Lancet 1969 ; ii : 845.

BAUMANN J.M., BISAZ S., FLEISCH H., HACKER M.

Biochemical and clinical effects of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate in calcium nephrolithiasis.

Clin Sci Mol Med 1978 ; 54 : 509-516.

BAXTER L.A., De LUCA H.F., BONJOUR J.P., FLEISCH H.A.

Inhibition of vitamin D metabolism by ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate.

Arch. Biochem Biophys 1974 ; 164 : 655-62.

BAXTER L.A., CANTY D.J., BEDNAR G.J., STERN L., DE LUCA H.F., GINN D.L., FLORA L., HASSING G.S.

Effects of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate and vitamin D on bone mineralization.

Calcif Tissue Int 1979 ; 28 : 73-8.

BAYLINK D.J., IVEY J.L.

Sodium fluoride for osteoporosis. Some unanswered questions.

JAMA 1980 ; 243 (5) : 463-4.

BELIEL O.M., SINGER F.R., COBURN J.W.

Prostaglandins : Effects on plasma calcium.

Prostaglandins 1973 ; 3 : 237-241.

BELL N.H., STERN P.H., PANTZER E., SINHA T.K., De LUCA H.F.

Evidence that increased circulating 1 α 25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis.

J. Clin. Invest 1979, 64 : 218-225.

BELSEY R., DE LUCA H.F., POTTS J.T.Jr.

Competitive binding assay for vitamin D and 25-OH vitamin D.

J. Clin. Endocr. Metab 1971 ; 33, 9 : 554-7.

BENETT A., CHARLIER E.M., Mc DONALD A.M., SIMPSON J.S., STAMFORD I.F. ZEBRO T.

Prostaglandins and breast cancer.

Lancet, 1977 ; ii : 622-4.

BENOIT F.L., THEIL G.B., WATTEN R.H.

Hydroxyprolin excretion in endocrine disease.

Metabolism, 1963 ; 12 : 1072-82.

BERARD E.

La densitométrie osseuse par mesure de l'atténuation d'un rayon gamma.
Thèse Lyon n° 40, 1975.

BERNSTEIN D.S., COHEN P.

Use of sodium fluoride in the treatment of osteoporosis.
J. Clin Endocr 1967 ; 27 : 197-210.

BIED J.C., MALSH C., MEUNIER P.

La Mélorhéostose chez l'adulte. A propos de deux cas dont l'un traité par un diphosphonate (EHDP).
Rev Rhum 1976 ; 43 : 193-9.

BIJVOET O.L.M., VEER J., VAN DER SLUYS, JANSEN A.P.

Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcaemia.
Lancet 1968 ; i : 876- 9.

BIJVOET O.L.M., NOLLEN A.J.G., SLOOFF T.J.J.H., FEITH R.

Effect of a diphosphonate on para-articular ossification after total hip replacement.
Acta Orthop Scand 1974 ; 45 : 926-34.

BIJVOET O.L.M., HOSKING X.J., FRIJLINK W.B., TE VELDE J., VELLENGA J.L.R.

Treatment of Paget's disease with combined calcitonin and diphosphonate (EHDP).
Metab Bone Dis Rel Res. 1978 a ; 1 : 251-61.

BIJVOET O.L.M., HOSKING X.J., LEMKES H.H. P.J., REITSMA P.H., FRIJLINK W.

Development in the treatment of Paget's disease.
In : Endocrinology of Calcium Metabolism, Copp D.H., and Talmage R.V. ed., Amsterdam, Excerpta Medica 1978 b : 48-54.

BIJVOET O.L.M.

La pharmacologie humaine des bisphosphonates.
In : IVe Congrès Latin de Rhumatologie, Liège, Masson ed., Paris, 1980 : 167-96.

BIJVOET O.L.M., FRIJLINK W.B., JIE K., V d. LINDEN H., MEIJER C.J.L.M., MULDER H., v. PAASSEN H.C., REITSMA P.H., TE VELDE J., DE VRIES, V.d. WEY J.P.

APD in Paget's disease of bone. Role of the mononuclear phagocyte system ? Arthritis and Rheum 1980 a ; 23 : 1193-204.

BIJVOET O.L.M., REITSMA P.H., FRIJLINK W.B.

Bisphosphonates and Paget's disease.
Lancet 1980 b, i, 1416-7.

BILEZIKIAN J.P., CANFIELD R.E., JACOBS T.P., POLAY J.S., D'ADAMO A.P., EISMAN J.A., DE LUCA H.F.

Response of 1 α 25 dihydroxyvitamine D3 to hypocalcemia in human subjects.
New Engl J. Med 1978 ; 299 : 437-41.

BISAZ S., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Isolation of inorganic pyrophosphate from bovine and human teeth.
Arch Oral Biol 1968 ; 13 : 683-96.

BISAZ S., SCHENK R., KUNIN A., RUSSELL R.G.G., MUEHLBAUER R.C., FLEISCH H.

The comparative effects of vitamin D deficiency and Lithane-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonate administration on the histology and glycosis of chick epiphyseal and articular cartilage.

Calcif Tiss Res 1975 ; 19 : 139-52.

BLACK H.E., and JEE W.S.

A histomorphometric evaluation of the effects of a diphosphonate in corticosteroid treated rabbits.

In : Bone Histomorphometry, P.J. Meunier ed. Armour Montagu, Paris, 1977 : 157-69.

BLANC D.

Le test aigu à la calcitonine synthétique de saumon. Son intérêt en pathologie osseuse. Thèse Grenoble, 1976.

BONADONNA G., MERLINO M.J., MYERS W.P.L., SONENBERT M.

Urinary hydroxyproline excretion and calcium metabolism in patients with cancer. New Engl J Med 1966 ; 275 : 298-305.

BONJOUR J.P., RUSSELL R.G.G., MORGAN D.B., FLEISCH H.A.

Intestinal calcium absorption, Ca-binding protein, and Ca-ATPase in diphosphonate-treated rats.

Amer J Physiol 1972 ; 224 : 1011-7.

BONJOUR J.P., FLEISCH H.

Diphosphonates and vitamin D metabolism in Paget's disease.

Lancet 1973 ; i : 375-6.

BONJOUR J.P., DE LUCA H., BAXTER L., FLEISCH H., TRECHSEL U.

Influence of 1-25 dihydroxycholecalciferol and diphosphonate on calcium metabolism. Experientia 1973 a ; 29 : 740.

BONJOUR J.P., DE LUCA H.F., FLEISCH H., TRECHSEL U., MATEJOWEC L.A., OMDAHL J.L.

Reversal of the EHDP inhibition of calcium absorption by 1-25 dihydroxycholecalciferol.

Europ J Clin Invest 1973 b ; 3 : 44-8.

BONJOUR J.P., TRECHSEL U., FLEISCH H., SCHENK R., DE LUCA H.F., BAXTER L.A.

Action de 1-25 dihydroxy vitamin D3 and diphosphonate on calcium metabolism in rats. Amer J Physiol 1975 ; 229 : 402-8.

BONJOUR J.P., FLEISCH H., TRECHSEL U.

Calcium absorption in diphosphonate treated rats : effects of parathyroid function, dietary calcium and phosphorus.

J Physiol (London) 1977 ; 264 : 125-39.

BONJOUR J.P., TROEHLER U., PRESTON C., FLEISCH H.

Parathyroid hormone and renal handling of Pi : effect of dietary Pi and diphosphonates. Amer J Physiol 1978 ; 234 (6) : 497-505.

BONUCCI E.

The locus of initial calcification in cartilage and bone.
Clin Orthop Rel Res 1971 ; 78 : 108-39.

BONUCCI E.

The organic-inorganic relationships in bone matrix undergoing osteoclastic resorption.
Calc Tiss Res 1974 ; 16 : 13-36.

BORDIER P., WOODHOUSE N.J.Y., JOPLIN G.F., TUNCHOT S.

Quantitative bone histology in Paget's disease of bone.
J Bone Jt Surg (Bt) 1972 ; 54 B : 553-4.

BORGFAT P., SAMUELSSON B.

Metabolism of arachidonic acid in polymorphonuclear leucocytes. Evidence for the formation of mono and dihydroxy acids through a common pathway.
Adv. Prostagl and Thrombox Res 1979 ; 6

BORIS A., HURLEY J.F., TRMAL T., MALLON J.P., MATUSZEWSKI D.S.

Inhibition of diphosphonate-blocked bone mineralization. Evidence that calcitonin promotes mineralization.
Acta Endocrinol 1979 ; 91 (2) : 351-61.

BORLE A.B.

Effets du phosphate sur les mouvements du calcium en cultures cellulaires.
 In : *Phosphate et Métabolisme phospho-calcique. International Symposium Paris, Hioco D.J., ed., 1970 : 29-45.*

BOURNE G.M.

Phosphatase and calcification.
 In : *The biochemistry and physiology of bone. Vol. II. Bourne G.H. ed., Academic Press, New-York, 1972 : 79-120.*

BOUVIER M., QUENEAU P., BRUN J.

Les formes ostéo-articulaires de la sarcoïdose.
Revue Suisse de Médecine 1972 ; 19 : 631-46.

BOUVIER M., LEJEUNE E., DEPLANTE J.P., RUIZ J.M.

La thyrocalcitonine porcine dans le traitement de la maladie de Paget.
J. Med Lyon 1975 ; 55 : 1039-54.

BOYCE B.F., COURPRON P., MEUNIER P.J.

Amount of bone in osteoporosis and physiological senile osteoporosis.
Metab Bone Dis Rel Res 1978 ; 1 : 35-38.

BOYLE I.T., FOGELMAN I.

Glucocorticoids and oestrogens in the management of hypercalcaemia.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 203-6.

BREUKELLEN (VAN) F.J.M., BIJVOET O.L.M., OOSTEROM (VAN) A.T.

Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-Amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-Bisphosphonate (A.P.D.).
Lancet, 1979 ; i : 803-5.

BRIANCON D.

Traitement de l'ostéoporose par l'association Fluorure de Sodium, Calcium, Vitamine D.
Thèse n° 342, 1979, Lyon, 165 p.

BROADUS A.E., MAHAFFEY J.E., BARTTER F.C., NEER R.M.

Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test.
J. Clin Invest 1977 ; 60 : 771-83.

BRESSOT C.

Histomorphometric des ostéopathies endocriniennes.
Thèse Lyon 1976.

BRESSOT C., MEUNIER P.J., CHAPUY M.C., LEJEUNE C., EDOUARD C., DARBY A.J.

Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis.
Metab Bone Dis Rel Res 1979 ; 1 : 303-11.

BROWN D.J., SPANOS E., Mac INTYRE I.

Hormonal control of plasma 1,25 dihydroxyvitamin D3 in man.
J. Endocrinology 1979 ; 135 : 54 p.

BURING K.

On the origin of cells in heterotopic bone formation.
Clin Orthop 1975 ; 110 : 293-304.

BURKHART J.M., JOWSEY J.

Parathyroid and thyroid hormones in the development of immobilization osteoporosis.
Endocrinology 1967 ; 81 : 1053-62.

BURKHARDT J.M., SINGER F., PEACOCK M., POTTS J.T.Jr.

Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with Salmon calcitonin.
In : Clinical aspects of metabolic bone disease, B. Frame, A.M. Parfitt, H. Duncan ed., Amsterdam, Excerpta Medica 1973 : 551-4.

CABANELA M.E., JOWSEY J.

The effects of phosphonates on experimental osteoporosis.
Calcif Tiss Res 1971 ; 8 : 114-20.

CAMERON J.R., SORENSEN J.A.

Measurement of bone mineral in vivo : an improved method.
Science 1963 ; 142 : 230-2.

CANFIELD R., ROSNER W., SKINNER J., Mc WHORTER J., RESNICK L., FELDMANN F., KAMMERMANS S., RYAN K., KUNIGONIS M., BOHNF W.

Diphosphonate therapy of Paget's disease of bone.
J. Clin Endocrinol Metab 1977 ; 44 : 96-106.

CANIGGIA A., GENNARI C., BIANCHI V., GUIDERI R.

Intestinal absorption of ⁴⁵Ca in senile osteoporosis.
Acta Med Scand 1963 ; 173 : 613-7.

CANIGGIA A., GENNARI C., PIANTELLI F., VATTIMO A.

Initial increase of plasma radioactive calcium after intravenous injection of calcitonin in man.
Clin Science 1972, 43 : 171-180.

CANIGGIA A., GENNARI C.

Méthodes d'exploration biologiques dans la maladie de Paget.

In : La maladie de Paget. Symposium International, Saint-Paul-de Vence, 1973, Paris, Armour Montagu, 1974 : 168-83.

CANIGGIA A., GENNARI C.

Early effects of calcitonin in man : comparison with the early effects of parathyroid hormone.

In : Calcium regulating hormones. Proceedings of the Fifth parathyroid conference, R.V. Talmage, M. Owen, J.A. Parsons ed., Excerpta Medica, American Elsevier 1975 : 154-6.

CAPUTO C.B., MEADOWS D., RAISZ L.G.

Failure of oestrogens and androgens to inhibit bone resorption in tissue culture. Endocrinology 1976 ; 98 : 1065-8.

CARROZZO M.

Nos expériences cliniques et expérimentales sur les diphosphonates.

In : Congres Latin de Rhumatologie, Liège, Masson Ed., Paris 1980, 197-211.

CARTIER P.

La minéralisation du cartilage ossifiable. VIII. Les pyrophosphates du tissu osseux. Bull Soc Chim Biol 1959 ; 41 : 573-83.

CASE D.C., LEE B.J., CLARKSON B.D.

Improved survival time in multiple myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU M2 protocol.

Am J Med 1977 ; 63 : 897-903.

CHANTRAINE A.

Clinical investigation of bone metabolism in spinal cord lesions.

Paraplegia 1971 ; 8 : 253-9.

CHANTRAINE A., HEYNEN G., FRANCHIMONT P.

Bone metabolism, parathyroid hormone and calcitonin in paraplegia.

Calcif Tiss Int., 1979 ; 27 : 199-204.

CHAPUY M.C., MEUNIER P., TERRIER M., DAVID L., VIGNON G.

Effets biologiques à court terme de la calcitonine synthétique de saumon dans la maladie de Paget.

Pathol Biol 1975 ; 23 : 349-59.

CHAPUY M.C., DAVID L., MEUNIER P.J.

Parathyroid function during treatment with salmon calcitonin.

Horm Metab Res 1980 a ; 486-7.

CHAPUY M.C., MEUNIER P.J., ALEXANDRE D.

Comparison of the acute effects of human and salmon calcitonins in pagetic patients : relation with plasma calcitonin levels.

Metab Bone Dis Rel Res 1980 b ; 2 : 93-97.

CHAPUY M.C., MEUNIER P.J., ALEXANDRE C.M., VIGNON F.P.

Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate on hypercalcemia produced by bone metastases.

J. Clin Invest 1980 c ; 65 : 1243-7.

CHAPUY M.C., ZUCHELLI P., MEUNIER P.J.

Parathyroid function in Paget's disease of bone.
Min Electr Metab (sous presse).

CHEN T.L., FELDMAN D.

Distinction between alpha-fetoprotein and intracellular estrogen receptors : evidence against the presence of estradiol receptors in rat bone.
Endocrinology 1978 ; 102 : 236-44.

CHIROFF R.T., JOWSEY J.

The effect of calcitonin on immobilization osteopenia.
J. Bone Jt Surg 1970 ; 52-A : 1138-46.

CLAUS WALKER J., SINGH J., LEACH C.S., HATTON D.V., HUBERT C.W., FERRANTE N.

The urinary excretion of collagen degradation products by quadriplegic patients and during weightlessness.
J Bone Jt Surg 1977 ; 59-A, 2 : 209-12.

COCHRAN M., HILLYARD C.J., DEW G.J., MARTIN T.J.

Acute responsiveness to calcitonin in chronic renal failure.
Brit Med J. 1976 ; 2 : 396-9.

COHEN P., GARDNER F.H.

Induction of a subacute skeletal fluorosis in a case of multiple myeloma.
New Engl J. Med 1964 ; 271 : 1129-33.

COHEN P., NICHOLS G.L., BANKS H.H.

Fluoride treatment of bone rarefaction in multiple myeloma and osteoporosis.
Clin Orthop 1969 ; 64 : 221-49.

COINDRE J.M.

Etude histomorphométrique de l'os non pagétique chez le pagétique.
Thèse Bordeaux 1980.

CONAWAY H.H., WAITE L.C., KENNY A.D.

Immobilization and bone mass in rats. Effets of parathyroidectomy and acetazolamide.
Calcif Tiss Res 1973 ; 11 : 323-30.

COOMBES R.C., NEUVILLE A.M., BONDY P.K.

Failure of indomethacin to reduce hydroxyproline excretion of hypercalcaemia in patients with breast cancer.
Prostaglandins 1976 a ; 12 : 1027-35.

COOMBES R.C., WARD M.K., GREENBERG P.B., HILLYARD C.J., TULLOCH B.R., MORRISON R., JOPLIN G.F.

Calcium metabolism in cancer.
Cancer 1976 b ; 38 : 2111-20.

COOMBES R.C., DADY P., PARSONS C., POWLES T.J.

Mithramycin therapy : an adjunct to conventional treatment of hypercalcaemia and bone metastases in breast cancer.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 199-202.

CORTES E.P., HOLLAND J.F., MOSKOWITZ R., DEPOLI E.

Effects of mithramycin on bone resorption in vitro.

Cancer Res., 1972 ; 32 : 74-76.

COURPRON P., MEUNIER P., VIGNON G., EDOUARD C., BERNARD J., THOMAS J.D.

Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.

Lyon Med 1971 ; 226 ; 19 : 755-66.

COURPRON P., MEUNIER P., EDOUARD C., BERNARD J., BRINGUIER J., VIGNON G.

Données histologiques quantitatives sur le vieillissement osseux humain.

Rev Rhum 1973 ; 40 : 469-83.

COURPRON P., MEUNIER P.J., BRESSOT C., GIROUX J.M.

Amount of bone in iliac crest biopsy.

In Bone histomorphometry. Second International Workshop. Lyon, P.J. Meunier ed.,

Lab. Armour Montagu, 1976 : 39-53.

COURPRON P., MEUNIER P.

Osteoporoses de l'adulte.

Enc Med Chir (Paris) 1978, 14 027 G10, 10

CRAM R.L., BARMADA R., GEHO W.B., RAY R.D.

Diphosphonate treatment of calcinosis universalis.

New Engl J. Med 1971 ; 285 : 1012-3

D'AMATO R.A., FRANCIS S., OLSON H.M., REICHART D., TAULBEE J.

Procter and Gamble Company.

Subchronic effects of C12 MDP on parathyroid hormone and ionic calcium levels in the dog.

In : Parathyroid conferences. VII International Conference on calcium regulating hormones. Sept. 5-9, 1980.

DAMBACHER M.A., LAUFFENBURGER T., OLAH A.J., FISHER J.A., HAAS H.G.

Effets à court terme du fluorure de sodium (NaF), de l'association Fluorure de sodium -Vit. D3, du 1-25 dihydroxycholecalciferol (1-25(OH)₂ D3) et de l'hormone de croissance dans l'ostéoporose.

In : L'ostéoporose. Symposium. St Paul de Vence, Armour Montagu ed., 1979 : 189-94.

DE LONG A., FEINELATT J., RASMUSSEN M.

The effect of pyrophosphate infusion on the response of the thyro-parathyroidectomised rat to parathyroid hormone and adenosine 3'-5'-cyclic monophosphate.

Calcif Tiss Res 1971 ; 8 : 87-95.

DENT C.E.

Cortisone test for hyperparathyroidism.

Brit Med J 1956 ; 1 : 230.

DENT C.E., WATSON L.

The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism.

Lancet 1968 ; ii : 662-664.

DEWIS W.D., STOLL R., AUW. Y., SALIJNJAK M.M.

Effects of streptozotocin on an islet cell carcinoma with hypercalcemia.

Amer J. Med. 1973 ; 55 : 671-3.

DIETRICH F.M., FISCHER J.A., BIJVOET O.L.M.

Formation of antibodies to synthetic human calcitonin during treatment of Paget's disease.

Acta Endocrinol 1979 ; 92 : 468-76.

DIETRICH J.W., CANALIS E.M., MAINA D.M., RAISZ L.G.

Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro : effects of parathyroid hormone and calcitonin.

Endocrinology 1976 ; 98 : 943-9.

DOLL R., KINLEN L.J., SKEGG D.C.G., SMITH P.G., VESSEY M.P.

Hormone replacement therapy and endometrial carcinoma.

Lancet 1977 ; i : 745.

DOMINGUEZ J.H., MUNDY G.R.

Monocytes mediate osteoclastic bone resorption by prostaglandin production.

Clin Res 1979 ; 27 : 365.

DOMINGUEZ J.H., MUNDY G.R.

Monocytes mediate osteoclastic bone resorption by prostaglandin production.

Calcif Tiss Int 1980 ; 31 : 29-34.

DONALDSON C.L., HULLEY S.B., VOGEL J.M., HATTNER R.S., BAYERS J.H.

Mac MILLAN D.E.

Effect of prolonged bed rest on bone mineral.

Metabolism 1970 ; 19, 12 : 1071-84.

DOPPELT S.H., NEER R.M., POTTS J.T. Jr.

Human parathyroid hormone 1-34 mediated hypercalcemia in a rat model, and its inhibition by dichloromethane diphosphonate.

Calcif Tissue Res (Abstract) 1979 ; 28, 2 : 162.

DOUGLAS D.L., DUCKWORTH T., KANIS J.A., PRESTON C., BEARD D.J., SMITH T.W.D., UNDERWOOD I., WOODHEAD J.S., RUSSELL R.G.G.

Biochemical and clinical responses to dichloromethylene diphosphonate (C12 MDP) in Paget's disease of bone.

Arthritis and Rheum 1980 a ; 10 : 1185-92.

DOUGLAS D.L., DUCKWORTH T., RUSSELL R.G.G., KANIS J.A., PRESTON C.J., PRESTON F.E., PRENTON M.A., WOODHEAD J.S.

Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease.

Lancet 1980 b ; i : 1043-7.

DOUGLAS D.L., KANIS J.A., BEARD D.J., WOODHEAD J.S., RUSSELL R.G.G.
Use dichloromethylene diphosphonate to dissociate the skeletal and renal actions of PTH in man.

In : Parathyroid conferences. VII International Conference on calcium regulating hormones. Sept 5-9, 1980 c.

DOYLE F.M., PENNOCK J., GREENBERG P.G., JOPLIN G.F., Mac INTYRE I.
Radiological evidence of a dose related response to long term treatment of Paget's disease with human calcitonin.
Br J. Radiol 1974 ; 47 : 1-8.

DUDLEY F.J., BLACKBURN C.R.B.
Extra skeletal calcification complicating oral neutral phosphate therapy.
Lancet 1970, ii : 628-30.

DUNCAN C.P., SHIM S.S.
The autonomic nerve supply of bone.
J Bone Jt Surg 1977 ; 59-B : 323-39.

DUNCAN H., MATHEWS C.H.E., CROUCH M.M., PARFITT A.M.
Bone erosion in rheumatoid arthritis.
Henry Ford Hosp Med J, 1978 ; 26 : 32-8.

DURIE B.M.C., SALMON S.E., MUNDY G.R.
Multiple myeloma : clinical staging and role of osteoclast activating factor in localized bone loss.
In : Mechanisms of localized bone loss. J.E. Morton, T.M. Tarpley, W.F. Davis ed., Arlington. Va Special Suppl. to Calc. Tiss. Abstr., Arlington Va 1978, 319-29.

EILON G., MUNDY G.R.
Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro.
Nature 1978 ; 276 : 726-8.

EILON G., RAISZ L.G.
Comparison of the effects of stimulators and inhibitors of resorption on the release of lysosomal enzymes and radioactive calcium from fetal bone in organ culture.
Endocrinology 1978, 103 : 1969-76.

EILON G., MUNDY G.
Production of bone resorbing activity by human breast cancer cells.
Calcif Tissue Int (Abstract) 1980 ; 31, 1 : 86.

EISMAN J.A., MARTIN T.J., PILCZYK R., LEGGE D.G., SUTCLIFFE H.S.
Influence of pyrophosphate and diphosphonates on rat liver adenylate cyclase.
Clin Exper Pharm Physiol 1974 ; 1 : 13-21.

EISMAN J.A., HAMSTRA A.J., KREAM B.E., DE LUCA H.F.
A sensitive, precise and convenient method for determination of 1-25 dihydroxyvitamin D in human plasma.
Arch Biochem Biophys 1976 ; 176 : 235-43.

ENDE J.J.
Some effects of EHDP and Cl₂MDP on the metabolism of isolated bone cells.
Proc Kon Ned Akad Wet 1978 ; 81, 6 : 252-64.

ENDE J.J., VROOIJEN H.J.M.
Some effects of EHDP and Cl₂MDP on the metabolism of mouse calvaria in tissue culture.
Proc. Kon Ned. Akad Wet 1979 ; 82 : 43-54.

EPKER B.N., FROST H.M.

Correlation of bone resorption and formation behavior of loaded bone.
J Dent Res 1965 ; 44 : 33-41.

ERIKSSON C.

Electrical properties of bone.

In : The biochemistry and physiology of bone, Vol IV, Bourne G.H. ed., Academic Press, 1976 : 329-84.

ESPINASSE D., MATHIEU L., ALEXANDRE C., MEUNIER P.J., BERGER M.
The kinetics of ^{99m}Tc labelled EMDP in Paget's disease before and after dichloromethylene-diphosphonate treatment.

Metab. Bone Dis. Rel. Res., 1981, in press.

EVANS C.H., MEARS D.C.

Binding of the bone seeking agent ^{99m}Tc -1-hydroxyethylidene-1, 1-diphosphonic acid to cartilage and collagen in vitro and its stimulation by Er^{3+} and low pH.

Calcif Tissue Int 1980 ; 32 : 91-94.

EVANS I.M.A., DOYLE F.M., BANKS L., PENNOCK J., JOPLIN G.F., MAC INTYRE I.
Paget's disease : results of a long term treatment with synthetic human calcitonin.

In : Molecular endocrinology, Mac Intyre and Szelke ed., Amsterdam, Elsevier North Holland 1977 ; 235-42.

EVANS I.M.A., BANKS L., DOYLE F.H., JOPLIN G.F., PENNOCK J., STEVENSON J.C., Mac INTYRE I.

Paget's disease of bone : the effect of stopping long term human calcitonin and recommendation for future treatment.

Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 87-91.

EVANS J.R., ROBERTSON W.G., MORGAN D.B., FLEISCH H.

Effects of pyrophosphate and diphosphonates on the dissolution of hydroxyapatites using a flow system.

Calcif Tissue Int 1980 ; 31 : 153-9.

EVANS R.A.

A cheap oral therapy for Paget's disease.

Aust N.Z. J Med 1979 ; 7 : 287-91.

EVANS R.A., BAYLINK D.J. and WERGEDAL J.

The effects of two diphosphonates on bone metabolism in the rat.

Metab Bone Dis Rel Res 1979 ; 2 : 39-48.

FAST D.K., FELIX R., DOWSE C., NEUMAN W.F., FLEISCH H.

The effect of diphosphonates on the growth and glycolysis of connective tissue cells in culture.

Biochem J 1978 ; 172 : 97-107.

FEINBLATT J., BELANGER L.F., RASMUSSEN H.

Effects of phosphate infusion on bone metabolism and parathyroid hormone action.

Amer J Physiol 1970 ; 218 : 1624-31.

FELDMAN R.S., KIREGER N.S., TASHJIAN A.H.

Effects of parathyroid hormone and calcitonin on osteoclast formation in vitro.
Endocrinology 1980 ; 107 : 1137-43.

FELIX R. and FLEISCH H.

The pyrophosphatase and $(Ca^{2+} Mg^{2+})$ -ATPase activity of purified calf bone alkaline phosphatase.

Biochim Biophys Acta 1974 ; 350 : 84-94.

FELIX R., FLEISCH H.

Properties of inorganic pyrophosphatase of pig scapula cartilage.

Biochem J 1975 ; 147 : 111-8.

FELIX R., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

The effects of several diphosphonates on acid phosphohydrolases and other lysosomal enzymes.

Biochim Biophys Acta 1976 ; 429 : 429-38.

FELIX R., FAST D., NEUMAN W.F., FLEISCH H.

Effects of diphosphonates on cells in culture.

Calcif Tissue Res 1977 ; suppl 24 : 30.

FELIX R., FLEISCH H.

Increase in alkaline phosphatase activity in calvaria cell cultured with diphosphonates.

Biochem J 1979 ; 183 : 73-81.

FELIX R., FAST D.K., SALLIS J.D., FLEISCH H.

Effects of diphosphonates on glycogen content of rabbit ear cartilage cells in culture.

Calcif Tissue Int 1980 ; 30 : 163-6.

FERNLEY H.N., WALKER P.G.

Studies on alkaline phosphatase. Inhibition by phosphate derivatives and substrate specificity.

Biochem J 1967 ; 104 : 1011-1018.

FERNLEY H.N., BISAZ S.

Studies on alkaline phosphatase phosphorylation of calf intestinal alkaline phosphatase by 32 p - labelled pyrophosphate.

Biochem J 1968 ; 107 : 279-83.

FILLASTRE J.P., HUMBERT G., LEROY J., MAITROT J., DESHAYES P., CANONNE M.A.

Furosemide, mithramycin and salmon calcitonin in hypercalcemia.

Europ J Intensive Care Med 1975 ; 1 : 185-8.

FLEISCH H. and NEUMAN W.F.

Mechanisms of calcification : role of collagen, polyphosphates and phosphatases.

Amer J Physiol 1961 ; 200 : 1296-300.

FLEISCH H. and BISAZ S.

Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor.

Amer J Physiol 1962 ; 203 : 671-5.

FLEISCH H., BISAZ S.

The inhibitory effect of pyrophosphate on calcium oxalate precipitation and its relation to urolithiasis.

Experientia 1964 ; 20 : 276-7.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., STRAUMANN F.

Effects of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis.

Nature 1966 ; 212 : 901-3.

FLEISCH H., STRAUMANN F., SCHENK R., BISAZ S., ALLGOWER M.

Effect of condensed phosphates on calcification of chick embryo femurs in tissue culture

Amer J. Physiol 1966 b ; 211 : 821-5.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., BISAZ S., CASEY P.A., MUHLBAUER R.C.

The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo.

Calcif Tiss Res 1968 a ; 2, suppl. : 10.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., BISAZ S., TERMINE J.D., POSNER A.S.

Influence of pyrophosphate on the transformation of amorphous to crystalline calcium phosphate.

Calcif Tiss Res 1968 b ; 2 : 49-59.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., FRANCIS M.D.

Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo.

Science 1969 a ; 165 : 1262-4.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., SIMPSON B., MUHLBAUER R.C.

Prevention by a diphosphonate of immobilization osteoporosis in rats.

Nature 1969 b ; 223 : 211-2.

FLEISCH H., BISAZ S., CARE A.D., MUHLBAUER R.C., RUSSELL R.G.G.

A review of the effects of phosphonates on calcium metabolism.

In : Calcitonin, 1969. Proceeding of the second International Symposium, Springer-Verlag, New-York, 1970 a ; 409-17.

FLEISCH H.A., RUSSELL R.G.G., BISAZ S., MUHLBAUER R.C., WILLIAMS D.A.

The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo.

Europ J Clin Invest 1970 b ; 1 : 12-8.

FLEISCH H., BONJOUR J.P.

Métabolisme calcique : pyrophosphate et diphosphonates.

In : Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition, 1972 : 345-56.

FLEISCH H.

Diphosphonates - An overview.

In : Clinical aspect of metabolic bone disease. Frame B., Parfitt A.M., Duncan H., ed. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973 : 501-5.

FLEISCH H., MONOD A.

A new technique for measuring aggregation of calcium oxalate crystals in vitro : effects of urine, magnesium, pyrophosphate and diphosphonates.

In : Urinary calculi. Int. Symp., Renal Stone Res., Madrid, 1972 Basel, Karger, 1973 : 53-6.

FLEISCH H., BONJOUR J.P., MORGAN D.B., REYNOLDS J.J., SCHENK R., SMITH R., RUSSELL R.G.G.

Diphosphonates.

In : Endocrinology, Taylor S Ed., William Heineman Medical Publishers, London 1973 a 430-43.

FLEISCH H., RUSSELL R.G.G., BISAZ S., BONJOUR J.P.

The effects of pyrophosphate and diphosphonates on calcium metabolism.

In : Hard tissue growth, repair and mineralization, Ciba Foundation Symposium, 1973 b : 11, 331-58.

FLEISCH H., HALDIMANN B., BONJOUR J.P.

Calcium homeostasis in calcium deprived rats.

Excerpta medica International Congress Series n^o 346. Proc. 5th Parath. Conf. Oxford, England 1974 : 262-9.

FLEISCH H., FELIX R.

Diphosphonates.

Calcif Tissue Int. 1979, 27 : 91-4.

FLEISCH H.

Experimental basis for the clinical use of diphosphonates in Paget's disease of bone. Arthritis and Rheum. 1980 ; 23, 10 : 1162-71.

FLORA L.

Comparative anti-inflammatory and bone protection effects of two diphosphonates in adjuvant arthritis.

Arthritis and Rheum 1979 ; 22 : 340-346.

FLORA L., HASSING G.S., VILLANEUVA A.R., MATTHEWS C., CROUCH M., DUNCAN H., PARFITT A.M.

Comparative effects of disodium Ethane Hydroxy Diphosphonate (EHDP) and disodium dichloromethane diphosphonate (Cl₂MDP) on bone remodeling in adult beagles dogs. Calcif Tissue Int (Abstract) 1979 ; 27 suppl., A.12.

FORNASTIER V.L.

Election microscopy : a useful tool in diagnosis.

Bull Microsc Soc Canada 1974.

FRANCIS M.D.

The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by polyphosphonates and polyphosphates.

Calcif Tiss Res 1969 ; 3 : 151-62.

FRANCIS M.D., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo.

Science 1969 ; 165 : 1264-6.

FRANCIS M.D., FLORA L., KING W.R.

The effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on adjuvant induced arthritis in rats.

Calcif Tiss Res 1972 ; 9 : 109-21.

FRANCK W.A., BRESS N.M., SINGER F.R., KRANE S.M.

Rheumatic manifestations of Paget's disease of bone.

Amer J Med 1974 ; 56 : 592-603.

FRASER D., RUSSELL R.G.G., POHLER O., ROBERTSON W.G., FLEISCH H.

The influence of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) on the development of experimentally induced urinary stones in rats.

Clin Sci 1972 ; 42 : 197-207.

FRASER D.R.

Regulation of the metabolism of vitamine D.

Physiol Rev 1980 ; 60, 2 : 551-613.

FREDERICH A.

La vitamine D et ses métabolites.

Lyon Med 1975 ; 233, 10 : 1031-41.

FRIJLINK W.B., BIJVOET O.L.M., TE VELDE J., HEYNEN G.

Treatment of Paget's disease with (3-amine-1-hydroxy propylidene)-1, 1-biphosphonate (APD).

Lancet 1979 a ; i : 799-803.

FRIJLINK W., V. BREUKELLEN F., BIJVOET O.L.M.

Amino-hydroxy-propane diphosphonate (APD) treatment of Paget's disease and tumour hypercalcaemia.

Calcif. Tissue Int 1979 b ; 27 suppl., A 13.

FROST H.M.

Bone dynamics in metabolic bone disease.

J Bone Jt Surg (Am) 1964 ; 48A : 1192-203.

FROST H.M.

Tetracycline based histological analysis of bone remodeling.

Calcif. Tiss Res 1969 ; 3 : 211-37.

FROST H.M.

Bone, chondral and fibrous tissue physiology.

Orthopedic lectures, vol. II, C.C. Thomas, Springfield 1972.

FROST H.M.

Bone remodeling and its relationship to metabolic bone disease.

Orthopaedic lectures, Vol III, CC. Thomas, Springfield 1973.

FROST H.

Treatment of osteoporoses by manipulation of coherent bone cell populations.

Clin Orthop Rel Res 1979 : 143, 227-44.

FURMAN R., NICHOLAS J.J., JIVOFF L.

Elevation in serum alkaline phosphatase coincident with ectopic bone formation in paraplegic patients.

J. Bone Jt Surg 1970 ; A 52 : 1131-7.

GALASKO C.S., BURN J.J.

Hypercalcemia in patients with advanced mammary cancer.

Br. Med J 1971 ; 3 : 573-7.

GALASKO C.S.B., SAMUEL A.W., RUSHTON S., LACEY E.

The effect of prostaglandin synthesis inhibitors and diphosphonates on tumour mediated osteolysis.

Br J Surg 1980 ; 67 : 493-6.

GALASKO C.S.B., RUSHTON S., LACEY E., SAMUEL A.W.

Further studies on the effect of prostaglandin synthesis inhibitors and diphosphonates on tumour mediated osteolysis.

(A paraître).

GALIBERT P.

Etude angiographique de la circulation dans les membres inférieurs aux différents stades évolutifs de la paraplégie.

Neurochirurgie 1961 ; 7 : 181-201.

GALLAGHER J.C., NORDIN B.E.C.

Treatment with oestrogens of primary hyperparathyroidism in post menopausal women.

Lancet 1972 ; 1 : 503-7.

GARABEDIAN M., CORVOL M.T., BAILLY DU BOIS M., LIEBERHERR M., BAL-SAN S.

The activity of 24, 25 dihydroxycholecalciferol on cultured chondrocytes and its in vitro production in cartilage and calvarium.

In : Endocrinology at calcium metabolism, Proceeding of the 6th Parathyroid Conference. D.H. Copp R.V. Talmage ed., Amsterdam, Excerpta Medica 1978 : p 372.

GASSER A.B., MORGAN D.B., FLEISCH H.A., RICHELLE L.J.

The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat.

Clin Sci 1972 ; 43 : 31-45.

GEBAUER U., RUSSELL R.G.G., TOUABI M., FLEISCH H.

Effect of diphosphonates on adenosine 3' - 5' cyclic monophosphate in mouse calvaria after stimulation by parathyroid hormone in vitro.

Clin Sci Mol Med 1976 ; 50 : 473-8.

GEBAUER U., FLEISCH H.

Effect of two diphosphonates on the resorption of Mouse calvaria induced by 1 α , 25-Dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E1 in culture.

Min Electr Metab 1980 ; 4 : 172-7.

GEISER M., TRUETA J.

Muscle action, bone rarefaction and bone formation.

J Bone J Surg (Br) 1958 ; 40-B : 282-311.

GENUTH S.M., KLEIN L.

Hypoparathyroidism and Paget's disease : the effect of parathyroid hormone administration.

J Clin Endocrinol Metab 1972 ; 35 : 693-9.

GOLDMAN A.M., BRAUNSTEIN P., WILKINSON D., KAMMERMANS S.

Radionucleide uptake studies of bone. Quantitative method of evaluating response of patients with Paget's disease to diphosphonate therapy.

Radiology 1975 ; 117 : 365-9.

GONZALES VILLAPANDO C., PORATH A., BERELOWITZ M., MARSHALL L., FAVUS M.J.

Vitamin D metabolism during recovery from severe osteitis fibrosa cystica of primary hyperparathyroidism.

J. Clin Endocrinol 1980 ; 51 : 1180-3.

GRIMALDI P.M.G.B., MOHAMEDALLY S.M., WOODHOUSE M.J.Y.

Deafness in Paget's disease : effects of salmon calcitonin treatment.

Br Med J, 1975 ; 11 : 726.

GRUSON M., RYCKEWAERT A., HIOCO D., LANHAM C., DE SEZE S.

L'hydroxyprolinurie au cours des cancers secondaires des os.

Rev Rhum 1966 ; 33 : 23-9.

GUENTHER H.L., GUENTHER M.E., FLEISCH H.

The effect of dichloromethane diphosphonic acid (Cl₂MDP) on isolated rabbit chondrocytes : biosynthesis of collagen and glycosaminoglycans.

Calcif Tiss Res 1977 ; suppl. 24 : 35.

GUILLAND D.F., SALLIS J.D. and FLEISCH H.

The effect of two diphosphonates on the handling of calcium by rat kidney mitochondria in vitro.

Calcif Tiss Res 1974 ; 15 : 303-14.

GUILLAND D.F., SALLIS J., FLEISCH H.

Effects of EHDP and 1-25 dihydroxycholecalciferol on mitochondrial calcium transport In: vitro and in vivo.

Vit. D. Prob uremic bone disease.

Walter de Gruyter and Co, New York 1975 a : 97-103.

GUILLAND D.F., TRECHSEL U., BONJOUR J.P., FLEISCH H.

Stimulation of calcium absorption and apparent increased 1,25 dihydroxycholecalciferol in rats treated with low doses of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate.

Clin Sci 1975 b : 48 : 157-60.

GUTMAN A.B., TYSON T.L., GUTMAN E.B.

Serum calcium, inorganic phosphorus and phosphatase activity in hyperparathyroidism, Paget's disease, multiple myeloma and neoplastic disease of the bones.

Arch. Intern Med 1936 ; 57 : 379-413.

GUZZO C.E., PACHAS W.N., PINALS R.S., KRANT M.J.

Urinary hydroxyproline excretion in patients with cancer.

Cancer 1969 ; 24 : 382-7.

GWINUP G., SAYLE B.

Cortisone responsive hypercalcemia in proved hyperparathyroidism.
Ann Intern Med 1961 ; 55 : 1001-4.

HABENER J.F., POTTS J.T. Jr.

Parathyroid physiology and primary hyperparathyroidism.
In : Metabolic Bone Disease, L.V. Avioli and S.M. Krane ed., Vol. II, Academic Press,
1978 : 1-148.

HADJIPAVLOU A.G., TSOUKAS G.M., SILLER T.N.

Combination drug therapy in treatment of Paget's disease of bone.
J. Bone J Surg 1977 ; 59 A : 1045-51.

HARDT A.B.

Early metabolic responses of bone to immobilisation.
J Bone J Surg 1972 ; 54-A : 119-24.

HARLEY J.B., SCHILLING A., GHDEWELL O.

Ineffectiveness of fluoride therapy in multiple myeloma.
New Engl J Med 1972 ; 286 : 1283-8.

HARRIS W.H., HEANEY R.P.

Skeletal renewal and metabolic bone disease.
New Engl J Med 1969 ; 280 : 253-9.

HATTNER R.S., Mc MILLAN D.E.

Influence of weight lessness upon the skeleton : a review.
Aerospace Med 1968 ; 39 : 849-55.

HAUSMANN E., BISAZ S., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

The concentration of inorganic pyrophosphate in human saliva and dental calculus.
Arch. Oral Biol 1970 ; 15 : 1389-92.

HAUSSLER M.R., Mc CAIN T.A.

Basic and clinical concepts related to vitamine D metabolism and action.
New Engl J Med 1977 ; 297 : 974-83 et 1041-50.

HEANEY R.P., SAVILLE P.D.

Etidronate disodium in post menopausal osteoporosis.
Clin Pharmacol Ther 1976 ; 20 : 593-604.

HEATH D.A.

The use of inorganic phosphate in the management of hypercalcaemia.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 213-5.

HERRATH D., KRAFT D., SCHAEFFER K.

Influence of disodium dichlorethylene diphosphonate on 25-hydroxycholecalciferol metabolism in rats.
Arch Pharmacol 1973 ; 278 : 435-40.

HEYBURN P.J., PEACOCK M.

The management of hypoparathyroidism with 1 α hydroxyvitamine D3.
Clin Endocrinol 1977 ; 7 : 209-14.

HEYBURN P.J., BROWN W.B., TAYLOR G.A., PEACOCK M.

Regulation of 1,25 (OH)₂ Vitamine D₂ production in primary hyperparathyroidism.
Calcif Tissue Int 1979 a ; Suppl 31 : Abstr 67.

HEYBURN P.J., FRANCIS R.M., PEACOCK M.

Acute effects of saline, calcitonin and hydrocortisone on plasma calcium in vitamine D intoxication.
Brit Med J 1979 b ; 1 : 232-3.

HILL L.F., LUMB G.A., MAWER E.B., STANBURY S.W.

Indirect inhibition of the biosynthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol in rats treated with a diphosphonate.
Clin Sci 1973 ; 44 : 335-47.

HOLLANDER W., PRUSTY S., NAGRAY S., KIRKPATRICKS B., PADDOCK J., COLOMBO M.

Comparative effects of Cataben (PBM) and dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on the development of arteriosclerosis in the cynomolgus monkey.
Atherosclerosis 1978 ; 31 : 307-325.

HOLTROP M.E., RAISZ L.G., SIMMONS H.A.

The effects of parathyroid hormone, colchicine, and calcitonin on the ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture.
J Cell Biol 1974 ; 60 : 346-55.

HOLTROP M.E., RAISZ L.G.

Comparison of the effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol, prostaglandin E₂ and osteoclast-activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclasts in cultured bones of fetal rats.
Calcif Tissue Int 1979 ; 29 : 201-5.

HORTON J.E., RAISZ L.G., SIMMONS H.A., OPPENHEIM J.J., MERGENHAGEN S.E.

Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes.
Science 1972 ; 177 : 793-5.

HOSKING D.J., BIJVOET O.L.M., VAN AKEN J., WILL E.J.

Paget's bone disease treated with diphosphonate and calcitonin.
Lancet 1975 ; i : 615-7.

HOSKING D.J.

Treatment of severe hypercalcaemia with calcitonin.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 207-12.

HOSLEY H.F., TAFT E.G., OLSON K.B., GATES S., BEEBE R.T.

Hydroxyproline excretion in malignant neoplastic disease.
Arch Int Med 1966 ; 118 : 565-71.

HUTCHINSON T.A., POLANSKY S.M., FEINSTEIN A.R.

Post menopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius : a case control study.
Lancet 1979 ; ii : 705-9.

- IBBOTSON K.J., D'SOUZA S.M., KANIS J.A., DOUGLAS D.L., RUSSELL R.G.G.**
Physiological and pharmacological regulation of bone resorption.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 177-89.
- JACOBS T.P., SIRIS E.S., BILEZIKIAN J.P., BACQUIRAN D.C., CANFIELD R.E.**
Malignant hypercalcemia : treatment with dichloromethylene diphosphonate.
Calcif Tiss Int 1980 ; Abstract, 31 : 1, 69.
- JAWORSKI Z.F.G., LISKOVA-KIAR M., UHTHOFF H.K.**
Effect of long-term immobilisation on the pattern of bone loss in older dogs.
J. Bone J Surg 1980 ; 62 - B : 1, 104-10.
- JENDRUCKO R.J., HYMAN W.A., NEWELL P.H., CHAKRABORTY B.K.**
Theoretical evidence for the generation of high pressure in bone cells.
J Biomechanics 1976 ; 9 : 87-91.
- JOHNSTON C.C. Jr.**
Masse osseuse et risque de fracture au cours du vieillissement et dans l'ostéoporose.
In : L'appareil locomoteur normal et pathologique dans la deuxième moitié de la vie.
VI Conference Internationale des Maladies Rhumatismales, Aix les Bains, 1980, p 15-17
- JOHNSTON C.C., KHAIRI M.R.A., MEUNIER P.J.**
Use of etidronate (EHDP) in Paget's disease of bone.
Arthritis and Rheum 1980 ; 23 : 1172-6.
- JOLY R., CHAPUY M.C., ALEXANDRE C., MEUNIER P.J.**
Ostéoporoses à haut niveau de remodelage et fonction parathyroïdienne.
Pathol. Biol 1980 ; 28 : 417-24.
- JOWSEY J., HOLLEY K.E., LINMAN J.W.**
The effect of sodium etidronate in adult cats.
J Lab Clin Med 1970 ; 76 : 126-33.
- JOWSEY J., RIGGS B.L., GOLDSMITH R.S., KELLY P.J., ARNAUD C.D.**
Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in post menopausal osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 1971 a ; 33 : 752-8.
- JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L., BORDIER P.**
The treatment of osteoporosis with disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate.
J Lab Clin Med 1971 b ; 78 : 574-84.
- JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L.**
Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis.
Amer J Med 1972 ; 53 : 43-9.
- JOWSEY J., HOLLEY K.E.**
Influence of diphosphonates on progress of experimentally induced osteoporosis.
J. Lab Clin Med 1973 ; 82 : 567-75.

JOWSEY J., RIGGS B.L., KELLY P.J., HOFFMAN D.L.

Calcium and salmon calcitonin in treatment of osteoporosis.

J Clin Endocrinol Metab 1978 ; 47 : 633-9.

JUNG A., RUSSELL R.G.G., BISAZ S., MORGAN D.B., FLEISCH H.

Fate of intravenously injected pyrophosphate ^{32}P in dogs.

Amer J Physiol 1970 ; 218 : 1757-64.

JUNG A., BISAZ S., FLEISCH H.

The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals.

Calcif Tiss Res 1973 ; 11 : 269-80.

JUNG A., BISAZ S., GEBAUER U., RUSSELL R.G.G., MORGAN D.B., FLEISCH H.

The uptake and metabolism of ^{32}P pyrophosphate by mouse calvaria in vitro.

Biochem J 1974 ; 140 : 175-83.

JUNG A., BARRAS C., HERMILLOD B., COURVOISIER B.

Effets de deux diphosphonates sur la lyse osseuse induite par des extraits tumoraux.

Schweiz Med Wschr 1979 a ; 109 : 1888-90.

JUNG A., DEPIERRE D., BARRAS C., BORNAND J., COURVOISIER B.

Experimental models of tumour-induced osteolysis. Effect of diphosphonates.

Calcif Tissue Int 1979 b ; 27 (suppl), A19.

JUNG A., BORNAND J., VAN OUWENALLER C., CHANTRAINE A., DONATH A.

Effects of diphosphonates on tumour induced osteolysis in animals and in humans.

VII Parathyroid Conference, Abstract, 1980, Sept 5-9.

JUNG A., VAN OUWENALLER C., CHANTRAINE A., COURVOISIER B.

Traitement par deux diphosphonates des hypercalcémies d'origine tumorale.

Schweiz Med Wschr (sous presse).

KAMMERMAN S., CANFIELD R.E.

Effect of porcine calcitonin on hypercalcaemia in man.

J Clin Endocr 1970 ; 31 : 70-75.

KANIS J.A., HEYNEN G., WALTON R.J.

Plasma calcitonin in Paget's disease of bone.

Clin Sci Mol Med 1977 ; 52 : 329-32.

KANIS J.A., CUNDY T., HEYNEN G., RUSSELL R.G.G.

The pathophysiology of hypercalcaemia.

Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 151-9.

KAPLAN R.A., GEHO W.B., POINDEXTER C., HAUSSLER M., DIETZ G.W., PAK C.Y.C.

Metabolic effects of diphosphonate in primary hyperparathyroidism.

J. Clin Pharmacol 1977 a ; 17 : 410-9.

KAPLAN R.A., HAUSSLER M.R., DEFTOS L.J., BONE H., PAK C.Y.

The role of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorption hypercalciuria.
J Clin Invest 1977 b ; 59 : 756-61.

KATZ F.H., KAPPAS A.

Influence of oestradiol and estriol on urinary excretion of hydroxyproline in man.
J Lab Clin Med 1968 ; 71 : 65-74.

KAUNITZ A.M.

Estrogen use in postmenopausal women.
New Engl J Med 1980 ; 303 : 1477-8.

KAYE M.

The effect of a diphosphonate on uremic hyperparathyroidism.
Nephron 1973 ; 10 : 188-94.

KENNEDY B.J.

Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy.
Amer J Med 1970 ; 49 : 494-500.

KHAIRI M.R.A., JOHNSTON C.C.Jr., ALTMAN R.D., WELLMAN H.N., SERATINI A.N., SANKEY R.R.

Treatment of Paget's disease of bone (osteitis deformans) : results of a one year study with sodium etidronate.
J.A.M.A. 1974 ; 230 : 562-7.

KHAIRI M.R.A., ALTMAN R.D., DE ROSA G.P., ZIMMERMAN J., SCHENK R.K., JOHNSTON C.C.Jr.

Sodium etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. A study of long term results.
Ann Int Med 1977 a ; 87 : 656-63.

KHAIRI M.R.A., JOHNSTON C.C.Jr.

Treatment of Paget's disease of bone (osteitis deformans) with sodium etidronate (EHDP).
Clin Orth Rel Res 1977 b ; 127 : 94-105.

KIMBERG D.V., BAERG R.D., GERSHON E., GRAUDIUS R.T.

Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine.
J Clin Invest 1971 ; 50 : 1309-21.

KING W.R., FRANCIS M.D., MICHAEL W.R.

Effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate on bone formation in animals.
Clin Orthop Rel Res 1971 ; 78 : 251-70.

KINNEY V.R., TAUXE W.N., DEARING W.H.

Isotopic tracer studies of intestinal calcium absorption.
J Lab Clin Med 1965 ; 66 : 187-203.

KLEEMAN G.R., HOHANNAN J., BERNSTEIN D., LING S., MAXWELL M.H.

Effects of variation in sodium intake on calcium excretion in normal man.
Proc Soc Exp Biol Med 1964 ; 115 : 29-32.

KLEIN D.C., RAISZ L.G.

Prostaglandins : stimulation of bone resorption in tissue culture.
Endocrinology 1970 ; 85 : 657-61.

KNILL-JONES R.P., BUCKLE R.M., PARSONS V., CALNE R.Y., WILLIAMS R.

Hypercalcaemia and increased parathyroid hormone activity in a primary hepatoma.
Studies before and after hepatic transplantation.
New Engl J Med 1970 ; 282 : 704-8.

KOFMAN S., EISENSTEIN R.

Mithramycin in the treatment of disseminated cancer.
Cancer Chemother Rep 1963 ; 32 : 77-80.

KRANE S.M., BROWNELL G.L., STANBURY J.B., CORRIGAN H.

The effect of thyroid disease on calcium metabolism in man.
J Clin Invest 1956 ; 35 : 874-87.

KRANE S.M., MUNNOZ A.J., HARRIS E.D.

Urinary polypeptides related to collagen synthesis.
J Clin Invest 1970 ; 49 : 716-20.

KRUSE H.P., KUHLENCORDT F.

Pathogenesis and natural course of primary osteoporosis.
Lancet 1980 ; i : 280-2.

KUNTZ D., TEYSSADOU J.P., AMOUROUX J., BORDIER P., RYCKWAERT A.

Resultat du traitement prolongé par la calcitonine de porc.
Nouv Presse Med 1973 ; 2 : 1862-4.

KYLE R.A.

Multiple myeloma : review of 869 cases.
Mayo Clin Proc 1975 ; 50 : 29-40.

KYLE R.A., JOWSEY J., KELLY P.J., TAVES D.R.

Multiple myeloma bone disease : the comparative effects of sodium fluoride and calcium carbonate or placebo.
New Engl J Med 1975 ; 26 : 1334-8.

KYLE R.A., JOWSEY J.

Effects of sodium fluoride, calcium carbonate and vitamin D on the skeleton in multiple myeloma.
Cancer 1980 ; 45 : 1669-74.

LAFFERTY F.W., PEARSON O.H.

Skeletal intestinal and renal calcium dynamics in hyperparathyroidism.
J Clin Endocrinol 1963 ; 23 : 891-902.

LAFLAMME G.H., JOWSEY J.

Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements.
J Clin Invest 1972 ; 51 : 2834-40.

LAGIER R., BAUD C.A.

Anatomopathologie de la maladie de Paget. Approche combinée par les méthodes conventionnelles et l'étude ultra-structurale.

Rev Rhum 1976 ; 43 : 69-78.

LANDRY M., FLEISCH H.

The influence of immobilisation on bone formation as evaluated by osseous incorporation of tetracycline.

J Bone Joint Surg 1964 ; 46-B : 764-71.

LANE J.M., STEINBERG M.E.

The role of diphosphonates in osteoporosis of disuse.

The Journal of Trauma 1973 ; 13 : 863-9.

LAROCHE C., CAQUET R., CREMER G.A., DETILLEUX M., LETELLIER P., SERENI D.

Traitement symptomatique des hypercalcémies.

In : Les hypercalcémies. 41ème Congrès Français de Médecine, Paris, 1977 : 127-45.

LARSSON S.E.

The metabolic heterogeneity of glycosaminoglycans of the different zones of the epiphyseal growth plate and the effect of ethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) upon glycosaminoglycan in vivo.

Calcif Tiss Res 1976 ; 21 : 67-82.

LE GALL J.R., GILLETTE J.F.

Les hypercalcémies aiguës.

In : Réanimation et Médecine d'Urgence. Ed. Arnette, Paris 1972.

LEJEUNE E., RUITTON P., BOUVIER M., NOEL G., GRABER-DUVERNAY B., BOCHU M.

Le dosage de l'hydroxyproline en rhumatologie.

Rev Rhum 1966 ; 33 : 30-38.

LEJEUNE E., MEUNIER P., RUITTON P.

L'hydroxyprolinurie confrontée aux données histologiques osseuses quantitatives. Essai d'interprétation physiologique.

Rev Rhum 1972 ; 2 : 107-13.

LEJEUNE E., BOUVIER M., BILLON M.

L'ostéoporose circonscrite.

In : La maladie osseuse de Paget. 1er Colloque de Pathologie Locomotrice,

L. Simon ed., Montpellier 1974, p 39-51.

LEMAIRE V., KUNTZ D., RYCKEWAERT A.

Traitement de l'hypercalcémie par la mithramycine.

Rev Rhum 1975 ; 42 : 93-98.

LEMKES H.P.J., REITSMA P.H., FRIJLINK W.B., VERLINDEN J., BIJVOET O.L.M.

Diphosphonates, dissociation between cellular and mineral effects.

In : Homeostasis of phosphate and other minerals, New York, Plenum 1977 : 459-66.

LICHTWITZ A., DE SEZE S., HIOCO D., BORDIER P., MAZABRAUD A.

Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies par hyperostéolyse (hyperparathyroïdie, proliférations néoplasiques et myélomateuses, Paget).
Path Biol 1960 ; 8 : 1817-31.

LICHTWITZ A., PARLIER R.

Os et métabolisme du calcium à l'état pathologique.

In : Calcium et maladies métaboliques de l'os, II, Expansion Scientifique Française ed., Paris 1964 : 225-45.

LINDGREN U.

The effect of thyroparathyroidectomy development of disuse osteoporosis in adult rats.
Clin Orthop Rel Res 1976 ; 118 : 251-6.

LINDHOLM T.S., SEVASTIKOGLU J.A., LINDGREN U.

Long term treatment of osteoporotic patients with 1 α -OH-D₃ and calcium.

In : Vitamin D. Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism
Walter de Gruyter, 1977, p 635-7.

LINDSAY R., HART D.M., AITKEN J.M., MAC DONALD E.B., ANDERSON J.B., CLARKE A.C.

Long terme prevention of post menopausal osteoporosis by oestrogen : evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment.
Lancet 1976 ; i : 1038-41.

LISKOVA KIAR M.

Influences of oestrogens on bone resorption in organ cultures.
Calcif Tiss Res 1976 ; 22 : 207-18.

LLOYD K.E., KAPLAN L.I., KUPPERMAN H.S., GRYNBAUM B.B., RUSK H.A.

A follow up study of patients with spinal cord dysfunction : Endocrine and metabolic findings.
Arch Phys Med Rehab 1964 ; 45 : 184-92.

LOCKWOOD D.R., VOGEL J.M., SCHNEIDER V.S., HULLEY S.B.

Effect of diphosphonate EHDP on bone mineral metabolism during prolonged bed rest.
J Clin Endocrinol Metab 1975 ; 41 : 533-41.

LUBEN R.A.

Purification of a lymphokine : osteoclast activating factor from human tonsil lymphocytes.
Biochem Biophys Res Commun 1978 ; 84 : 15-22.

LUND B., SORENSEN O.H., LUND B., BISHOP J.E., NORMAN A.W.

Stimulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production by parathyroid hormone and hypocalcemia in man.
J Clin Endocrinol Metab 1980 a ; 50 : 480-4.

LUND B., SORENSEN O.H., LUND B., BISHOP J.E., NORMAN A.W.

Vitamin D metabolism in hypoparathyroidism.
J Clin Endocrinol Metab 1980 b ; 51 : 606-10.

MAC INTYRE I., EVANS I.M.A., HOBITZ H.H.G., JOPLIN G.F., STEVENSON J.C.
Chemistry, physiology and therapeutic applications of calcitonin.
Arthritis and Rheum 1980 ; 23 : 1139-47.

MACK P.B., LA CHANCE P.L.
Effects of recumbency and space flight on bone density.
Amer J Clin Nutr 1967 ; 20 : 1194-205.

MANEGOLD C., KREMPTEN B.
The influence of immobilization on osteocyte morphology.
In : Bone Histomorphometry, P.J. Meunier ed., Armour Montagu, Paris, 1977 : 419-28.

MARSHALL J.M.
Measurements and models of skeletal metabolism.
In : Mineral metabolism, Vol. III, C.L. Comar and F.L. Bronner ed., Academic Press, New York, 1969, p 215-46.

MARTIN T.J., HUNT N.H., ELLISON M., UNDERWOOD J.C.E., MICHELANGELI V.P.
Physiology and biochemical pharmacology of calcitonin action.
In : Molecular endocrinology, I. Mc Intyre and M. Szelke ed., Elsevier North Holland, Biomedical Press 1977 : 179-92.

MARTIN T.J., ALTKINS D.
Biochemical regulators of bone resorption and thier significance in cancer.
Essays Med Biochem 1979 ; 4 : 49-82.

MARTIN T.J.
Actions of calcitonin and mithramycin.
Arthritis and Rheum 1980 ; 23 : 1131-8.

MARTIN T.J., PARTRIDGE N.C.
Prostaglandins, cancer and bone : pharmacological considerations.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 167-71.

MARTINO L.J., SEIDEMAN B.
The effect of dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on osteocyte activity during immobilization osteoporosis in rats.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 261-6.

MATHE J.F., DELOBEL R., RESCHE F., CLER J.M., FEVE E.
Syndromes médullaires au cours de la maladie de Paget. Rôle du facteur vasculaire.
Nouv Press Med 1976 ; 5 : 2619-21.

MATTSON S.
The reversibility of disuse osteoporosis. Experimental studies in the adulte rat.
Acta Orthop Scand. 1972 ; Suppl. 144.

MELSEN F., VIIDIK A., MELSEN B., MOSEKILDE L.

Some relations between bone strength, Ash Weight and Histomorphometry.
In : Bone Histomorphometry. Second International Workshop Lyon 1976,
P.J. Meunier ed., Armour Montagu, Paris 1977 : 89-95.

METZGER A., SINGER F.R., BLEUSTONE R., PEARSON C.M.

Failure of disodium etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma.
New Engl J Med 1974 ; 291 : 1294-6.

MEUNIER P., COURPRON P., EDOUARD C., BERNARD J., BRINGUIER J., VIGNON G.

Physiological senile involution and pathological rarefaction of bone. Quantitative and comparative histological data.
Clin Endocrinol Metab 1973 a ; 2 : 239-56.

MEUNIER P.J., VIGNON G., BERNARD J., EDOUARD C., COURPRON P.

Quantitative bone histology as applied to the diagnosis of hyperparathyroid states.
In : Clinical aspects of metabolic bone diseases. B. Frame, A.M. Parfitt and H. Duncan ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1973 b : 215-21.

MEUNIER P., EDOUARD C., BERNARD J.

Histologie quantitative et dynamique de l'os pagétique.
J Belge Rhum Med Phys 1974 ; 29 : 219-42.

MEUNIER P.

La maladie osseuse de Paget. Histologie quantitative, histopathogénie et perspectives thérapeutiques.
Lyon Med 1975 ; 233 (8) : 839-53.

MEUNIER P., CHAPUY M.C., COURPRON P., VIGNON E., EDOUARD C., BERNARD J.

Effets cliniques, biologiques et histologiques de l'éthane-1, 1-diphosphonate (EHDP) dans la maladie de Paget.
Rev Rhum 1975 a ; 42 : 699-705.

MEUNIER P.J., EDOUARD C., COURPRON P., TOUSSAINT F.

Morphometric analysis of osteoid in iliac trabecular bone. Methodology. Dynamical significance of the osteoid parameters.
In : Vitamine D and problems related to uremic bone disease. A.W. Norman et al. ed., W. de Gruyter, Berlin, 1975 b : 149-55.

MEUNIER P., EDOUARD C., RICHARD D., LAURENT J.

Histomorphometry of osteoid tissue. The hyperosteoidoses.
In : Bone histomorphometry. Second International Workshop, Lyon 1976,
P.J. Meunier ed., Armour Montagu, Paris 1977 : 249-62.

MEUNIER P.

Disturbances in morphology and dynamics of the remodelling process in pagetic bone.
In : Human Calcitonin and Paget's Disease. Proceeding of an International Workshop. I. Mac Intyre, ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1977 : 78-92.

MEUNIER P., EDOUARD C., BRESSOT C., BERNARD J., VALAT J.N.

Retentissement sur le tissu osseux de la prolifération plasmocytaire myélomateuse.
Lyon Med 1977 ; 237, 3 : 187-92.

MEUNIER P.J., CHAPUY M.C.

Paradoxical hypercalcaemic effect of salmon calcitonin in a patient with primary hyperparathyroidism treated with EHDP.

In : Endocrinology of calcium metabolism, D.H., Copp and R.V. Talmage ed., Excerpta Medica, Amsterdam 1978 : 415.

MEUNIER P.J.

Perspectives physiopathologiques et thérapeutiques dans le domaine des ostéopathies diffuses et de la maladie de Paget.

In : Perspectives en rhumatologie. Simon L. et Sany J., Masson ed., Paris, 1979 : 22-31.

MEUNIER P.J., ALEXANDRE C., LIPS P. and EDOUARD C.

Histomorphometric estimation of bone mass and bone remodeling.

Calcif Tissue Int, Abstract, 1979 a ; 27 : Suppl A 29.

MEUNIER P.J., CHAPUY M.C., ALEXANDRE C., BRESSOT C., EDOUARD C., VIGNON E., MATHIEU L., TRECHSEL U.

Effects of disodium dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) on Paget's disease of bone.

Lancet 1979 b ; ii : 489-92.

MEUNIER P.J., COURPRON P., EDOUARD C., ALEXANDRE C., BRESSOT C., LIPS P., BOYCE B.F.

Bone histomorphometry in osteoporotic states.

In : Osteoporosis II, U.S. Barzel ed., Grunne and Stratton, New York 1979 c : 27-47.

MEUNIER P.J., COURPRON P., SMOLLER J.S., BRIANCON D.

Niflumic acid-induced skeletal fluorosis : iatrogenic disease or therapeutic perspective for osteoporosis ?

Clin Orthop 1980 : 148 : 304-9.

MEUNIER P.J., SELLAMI S., BRIANCON D., EDOUARD C.

Histological heterogeneity of apparently idiopathic osteoporosis.

In : Osteoporosis. Recent advances in pathogenesis and treatment. H. De Luca, H. Frost, W.S.S. Jee, C.C. Johnston and A.M. Parfitt ed., University Park Presse Baltimore 1981 (in press).

MICHAEL W.R., KING W.R., FRANCIS M.D.

Effectiveness of diphosphonates in preventing osteoporosis of disuse in the rat.

Clin Orthop Rel Res 1971 ; 78 : 271-6.

MILLER S.C., JEE W.S.S.

Ethane-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonate effects on growth and modeling of the rat tibia.

Calcif Tiss Res 1975 ; 18 : 215-31.

MILLER S.C., JEE W.S.S.

The comparative effects of dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) and Ethane-1-Hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) on growth and modeling of the rat tibia.

Calcif Tiss Res 1977 ; 23 : 207-14.

MILLER S.C., JEE W.S.S.

The effect of Cl₂MDP, a pyrophosphate analog, on bone and bone cell structure in the growing rat.

The Anatomical record 1979 ; 193 : 439-62.

MILLS B., SINGER F.R.

Nuclear inclusions in Paget's disease of bone.
Science 1976 ; 194 : 201-2.

MILLS B.G., SINGER F.R., WEINER L.P., HOLST P.A.

Long term culture of cells from bone affected by Paget's disease.
Calcif Tissue Int 1979 ; 29 : 79-87.

MINAIRE P.

L'ostéoporose d'immobilisation. Données biologiques et histologiques quantitatives.
Thèse Lyon 1973.

MINAIRE P., MEUNIER P., EDOUARD C., BERNARD J., COURPRON P., BOURRET J.

Quantitative histological data on disuse osteoporosis.
Calcif Tiss Res 1974 ; 17 : 57-73.

MINAIRE P., MEUNIER P., EDOUARD C., BERNARD J., COURPRON P.

Données histomorphométriques et biologiques sur l'ostéoporose d'immobilisation.
Rev Rhum 1975 ; 42 : 479-88.

MINAIRE P., MEUNIER P.J., BERARD E., GIRARD R., BOURRET J.

L'hypercalcémie d'immobilisation.
Nouv Press Med 1977 ; 6, 41 : 3843-6.

MINAIRE P.

Metabolisme phosphocalcique au cours des immobilisations prolongées. Mécanismes et conséquences.
Rev Prat 1979 ; 29, 49 : 3751-4.

MINAIRE P., MEUNIER P.J., BERARD E., EDOUARD C., GOEDERT G., PILONCHERY G.

Effets du dichlorométhylène diphosphonate sur la perte osseuse précoce du paraplégique
Annales de Médecine Physique 1980 a ; 23 : 37-43.

MINAIRE P., MEUNIER P.J., BERARD E., PILONCHERY G., GOEDERT G.

L'utilisation des diphosphonates en rééducation fonctionnelle.
In : Actualités en rééducation fonctionnelle et réadaptation, L. Simon ed., 1980 b : 123-30.

MINAIRE P., MEUNIER P.J., BERARD E., EDOUARD C., GOEDERT G., PILONCHERY G.

Effects of disodium dichlorométhylène diphosphonate (Cl₂MDP) on bone loss in paraplegic patients.
J Clin Invest (in press).

MINKIN C., RABADJIIA L., GOLDBERGER P.

Bone remodeling in vitro : the effects of two diphosphonates on osteoid synthesis and bone resorption in mouse calvaria.
Calcif Tiss Res 1974 ; 14 : 161-8.

MINNE H., KLAR H., ZIEGLER R., BIJVOET O.L.M.

Treatment of paraneoplastic hypercalcemia in Walker tumour bearing rats with the diphosphonate (APD).
Mineral Electr Metab 1979 ; 2 : 251-2.

MOLDAWER M.

Concerning the reversibility of osteoporosis.
J Clin Endocrinol Metab 1958 ; 18 : 1028-9.

MONTORO M.N., COLLEA J.V., METSMAN J.H.

Management of hyperparathyroidism in pregnancy with oral phosphate therapy.
Obstet Gynecol 1980 ; 55 : 431-4.

MORGAN D.B., BONJOUR J.P., GASSER A.B., O'BRIEN K., FLEISCH H.A.

The influence of a diphosphonate on the intestinal absorption of calcium.
Israel J Med Sci 1971 ; 7 : 384-6.

MORGAN D.B., MONOD A., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Influence of dichloromethylene diphosphonate (Cl₂MDP) and calcitonin on bone resorption, lactate production and phosphatase and pyrophosphatase content of mouse calvaria treated with parathyroid hormone in vitro.
Calcif Tiss Res 1973 a ; 13 : 287-94.

MORGAN D.B., GASSER A., LARGIADER U., MUEHLBAUER R., BONJOUR J.P., FLEISCH H.

The influence of a diphosphonate on the responses of calcium metabolism to calcium deprivation in the rat.
In : Proc 9th Europ Symp Calc Tiss, Vienna, Austria 1973 b : 299-303.

MORGAN D.B., GASSER A., LARGIADER Y., JUNG A., FLEISCH H.

Effects of a diphosphonate on calcium metabolism in calcium deprived rats.
Amer J Physiol 1975 ; 228 : 1750-6.

MUEHLEMANN H.R., BOWLES D., SCHAIT A., BERNIMOULIN J.P.

Effect of diphosphonate on human supragingival calculus.
Helv Odont Acta 1970 ; 14 : 31.

MUHLBAUER R.C., RUSSELL R.G.G., WILLIAMS D.A., FLEISCH H.

The effects of diphosphonates, polyphosphates and calcitonin on "immobilization osteoporosis" in rats.
Europ J Clin Invest 1971 ; 1 : 336.

MUNDY A.R.

Urinary hydroxyproline excretion in carcinoma of the prostate. A comparison of 4 different modes of assessment and its role as a marker.
British J Urol 1979 ; 51 : 570-4.

MUNDY G.R., LUBEN R.A., RAISZ L.G., OPPENHEIM J.J., BUELL D.N.

Bone resorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines.
New Engl J Med 1974 a ; 290 : 867-71.

MUNDY G.R., RAISZ L.G., COOPER R.A., SCHECHTER G.P., SALMON S.E.

Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma.
New Engl J Med 1974 b ; 291 : 1041-6.

MUNDY G.R., ALTMAN A.J., GONDEK M.D., BANDELIN J.G.

Direct resorption of bone by human monocytes.
Science 1977 ; 196 : 1109-11.

MUNDY G.R., RICK M.E., TURCOTTE R., KOWALSKI M.A.
Pathogenesis of hypercalcaemia in lymphosarcoma cell leukaemia.
Amer J Med 1978 a ; 65 : 600-06.

MUNDY G.R., VARANI J., ORR W., GONDEK M.E., WARD P.A.
Resorbing bone is chemotactic for monocytes.
Nature 1978 b ; 275 : 132-5.

MUNDY G.R., EILON G., ORR W., SPIRO T.P., YONEDA T.
Osteoclast activating factor : its role in myeloma and other types of hypercalcaemia of malignancy.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 173-6.

MYERS W.P.L.
Hypercalcemia in neoplastic disease.
Arch Surg 1960 ; 80 : 308-18.

MYERS W.P.L.
Studies of serum calcium regulation.
Adv Intern Med 1962 ; 11 : 162-213.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., KRANE S.M.
Paget's disease of bone : clinical and metabolic observations.
Medecine 1964 ; 43 : 233-66.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., DERCQ J.P., DEVOGELAER J.P., HUAUX J.P., ROMBOUTS LINDEMANS C.
Traitement de la maladie de Paget au moyen d'immuno-suppresseurs et de mithramycine.
In : La maladie de Paget. D. Hioco, Paris, Armour Montagu ed., 1973 a : 228-34.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., KRANE S.M.
Le traitement de la maladie de Paget par l'acide acétylsalicylique et le fluorure de sodium
In : La maladie de Paget. D.J. Hioco ed., Paris, Armour Montagu ed., 1973 b : 196-213.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., ROMBOUTS LINDEMANS C., HUAUX J.P., MALGHEM J., MALDAGUE B.
Roentgenologic evaluation of the efficacy of calcitonin in Paget's disease of bone.
In : Molecular endocrinology, Mc Intyre I. and Szelke ed., Elsevier North-Holland, Biomedical Press 1977 : 213-33.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., MALDAGUE B., MALGHEM J., DEVOGELAER J.P., HUAUX J.P., ROMBOUTS LINDEMANS C.
The action of the main therapeutic regimes on Paget's disease of bone, with a note on the effect of vitamin D deficiency.
Arthritis and Rheum 1980 a ; 23 : 1215-34.

NAGANT DE DEUXCHAISNES C., ROMBOUTS-LINDEMANS C., HUAUX J.P., DEVOGELAER J.P., MALGHEM J., MALDAGUE B.
Calcitonin or diphosphonates for osteolytic Paget's disease ?
Lancet 1980 b ; i : 374.

NEUMAN M.W., NEUMAN W.F., FLEISCH H.

The influx of pyrophosphate ions into calvaria in vitro.
Calcif Tiss Res 1978 ; 25 : 19-21.

NEUMANN W.F., DIAMOND A.G., NEUMANN M.W.

Blood/Bone Disequilibrium : IV Reciprocal effects of calcium and Phosphate Concentration on Ion Fluxes.
Calcif Tiss Int 1980 ; 32 : 229-236.

NILSSON B.E.R.

Post traumatic osteopenia.
Acta Orthop Scand 1966 ; 91 : 1-55.

NORDIN B.E.C.

Hypercalciura.
Clin Science Mol Med 1977 ; 52 : 1-8.

O'HARA J.P., JOWSEY J., WILLIAMS G.A.

Effects of dichloromethylene diphosphonate and ethane-1 hydroxy-1, 1-diphosphonate on rickets in rats.
J Lab Clin Med 1975 ; 86 : 793.

OHATA M., PAK C.Y.C.

The effect of diphosphonate on calcium phosphate crystallization in urine in vitro.
Kidney Intern 1973 ; 4 : 401-06.

ORIMO H., OHATA M., FUJITA T.

Role of Inorganic Pyrophosphatase in the Mechanism of Action of Parathyroid Hormone and Calcitonin.
Endocrinology 1971 ; 89 : 852-8.

ORNOY A., GOODWIN D., NOFF D., EDELSTEIN S.

24,25-Dihydroxyvitamin D is a metabolite of vitamin D essential for bone formation.
Nature (London) 1978 ; 276 : 517-9.

ORR W., VARANI J., GONDEK M.D., WARD P.A., MUNDY G.R.

Chemotactic responses of tumour cells to products of resorbing bone.
Science 1979 ; 203 : 176-9.

PAGE N.

Weightlessness : a matter of gravity.
New Engl J Med 1977 ; 297 : 32-7.

PALMER F.J., SAWYERS T.M., WIERZBINSKI S.J.

Cimetidine and hyperparathyroidism.
New Engl J Med 1980 ; 302 : 692.

PALMOSKI M., BRANDT K.

Effects of Diphosphonates on Glycosaminoglycan synthesis and Proteoglycan aggregation in normal adult articular cartilage.
Arthritis Rheum 1978 ; 21 : 942-9.

PAPAPOULOS S.E., CLEMENS T.L., FRAHER L.J., LEWIN I.G., SANDLER L.M., O'RIORDAN J.L.H.

1-25 dihydroxycholecalciferol in the Pathogenesis of the Hypercalcemia of Sarcoidosis. *Lancet* 1979 ; i : 627-30.

PARFITT A.M.

Equilibrium and Disequilibrium Hypercalcemia : New Light on an old concept. *Metab Bone Dis Rel Res* 1979 ; 1 : 279-93.

PARSONS J.A., NEER R.M., POTTS J.T. Jr.

Initial Fall of Plasma calcium after Intravenous Injection of Parathyroid Hormone. *Endocrinology* 1971 ; 89 : 735-40.

PARSONS J.A., BERNAT M., BIJVOET O.L.M., MEUNIER P.J., NEER R.M., POTTS J.T. Jr., REEVE J., RENIER J.C., SLOVIK D., VISMANS J.

Low doses of a synthetic fragment of human parathyroid hormone (hPTH 1-34) as a stimulus to bone formation.

In : *Osteoporosis II*, U. Barzel ed., Grune and Stratton, New-York 1980 : 127-34.

PARSONS V., BAUM M., SELF M.

Effect of mithramycin on calcium and hydroxyprolin metabolism in patients with malignant disease.

Br Med J 1967 : 1 : 474-8.

PARSONS V., EDMOND A., DISHE F., KEENAN J., DARBY A.

Renal Failure due to Tumour-Induced Hypercalcemia : Mechanisms and Treatment. *Metab Bone Dis Rel Res* 1980 ; 2 : 191-7.

PEACOCK M., ROBERTSON W.G., NORDIN B.E.C.

Relation between serum and urine calcium with particular reference to parathyroid activity.

Lancet 1969 ; i : 384-6.

PEACOCK M.

Hypercalcemia and calcium Homeostasis.

Meta Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 143-50.

PEARSON C.M., WOODS F.D.

Studies of polyarthritis and other lesions induced in rats by injection of mycobacterial adjuvants. I. General clinical and pathologic characteristics and some modifying factors. *Arthritis Rheum* 1959 ; 2 : 440-59.

PECHET M.M., BOWERS B., BARTTER F.C.

Metabolic studies with a new series of 1,4 Diene steroids. Effects on normal subjects of prednisone, prednisolone, and 9 α fluoroprednisolone.

J. Clin Invest 1950 ; 38 : 681-90.

PERKINS H.R., WALKER P.G.

The occurrence of pyrophosphate in bone.

J Bone Jt Surg (Br) 1958 ; 40 : 333-9.

PILCZYK R., SUTCLIFFE H., MARTIN T.J.

Effects of pyrophosphate and diphosphonates on Parathyroid Hormone and Fluoride Stimulated Adenylate Cyclase Activity.

FEBS Letters 1972 ; 24 : 225-8.

PLASMANS C.M.T., JAP P.H.K., KUIPJERS W., SLOOFF T.J.J.H.

Influence of a diphosphonate on the cellular aspect of young bone tissue.

In : VII Parathyroid conference, abst n^O 120, 1980 : Sept 5-9.

PLATT W.D., DOOLITTLE L.H., MARTSHORN J.W.S.

Urinary hydroxyprolin excretion in metastatic cancer of bone.

New Engl J Med 1964 ; 271 : 287-90

POSEN S., CLIFTON-BLIGH P., WILKINSON M.

Paget's disease of bone and hyperparathyroidism : coincidence or causal relationship ?

Calcif Tiss Res 1978 ; 26 : 107-9.

POWLES T.J., LEESE C.L., BONDY P.K.

Hydroxyproline excretion in patients with breast cancer and response to treatment.

Brit Med J 1975 ; 2 : 164-6.

POWLES T.J., DOWSETT M., EASTY D.M., EASTY G.C., NEVILLE A.M.

Breast cancer osteolysis, bone metastasis, and antiosteolytic effect of aspirin.

Lancet 1976 a ; i : 608-10.

POWLES T.J., ROSSET G., LEESE C.L., BONDY P.K.

Early morning hydroxyprolin excretion in patients with breast cancer.

Cancer 1976 b ; 38 : 2564-6.

PRISER B.

Etude de l'hypervascularisation de l'os pagétique. Effet des diphosphonates.

Mémoire CES Rhumatologie, Lyon, 1980.

PROCKOP D.J., KIVIRIKKO K.I.

Relationship of hydroxyprolin excretion in urine to collagen metabolism.

Ann Int Med 1967 ; 66 : 1243-66.

PROCKOP D.J., KIVIRIKOO K.I.

Hydroxyproline and the metabolism of collagen.

In : Treatise on Collagen, vol. 2, A, B.S GOULD ed., Academic Press, 1968 : 215-46.

PROCTER and GAMBLE.

Unpublished results. Confidential information in the files of the Procter and Gamble Company, Miami Valley Laboratoires, Cincinnati, Ohio.

PROST A., BOITEAU H.L., GAILLARD F., HAMELIN J.P., CARLIER N., ROSSE-RENAC F.

Ostéose fluorée secondaire à un traitement très prolongé par l'acide niflumique dans deux cas de polyarthrite rhumatoïde.

Rev Rhum 1978 ; 45 : 707-12.

RAISZ L.G., TRUMMEL C.L., WENER J.A., SIMMONS M.A.

Effects of glucocorticoids on bone resorption in tissu culture.

Endocrinology 1972 ; 90 : 961-7.

RAISZ L.G., DIETRICH J.W., MAINA D.

Effects of Phosphate on Bone Formation and Resorption in Tissue Culture.

In : Phosphate Metabolism, Kidney and Bone, International Workshop, Paris, 1975 a : 213-21.

RAISZ L.G., LUBEN R.A., MUNDY G.R., DIETRICH J.W., HORTON J.E., TRUMMEL C.L.

Effect of Osteoclast Activating Factor from Human Leukocytes on Bone Metabolism.
J Clin Invest 1975 b ; 56 : 408-13.

RAISZ L.G., VANDERHOCK J.Y., SIMMONS H.A., KREAM B.E., NICOLAOU K.C.
Prostaglandin synthesis by fetal rat bone in vitro : evidence for a role of prostacyclin.
Prostaglandins 1979 ; 17 : 904-14.

RAISZ L.G.

New Diphosphonates to block bone resorption.
Lancet 1980 ; i : 347-8.

RAISZ L.G., KREAM B.E.

Hormonal Control of Skeletal Growth.
(à paraître).

RASMUSSEN H., FEINBLATT J., NAGATE N., DE LONG A.

Regulation of bone cell function.
In : Osteoporosis. U.S. Barzel ed., Grune and Stratton, New York, 1970 : 187-98.

RASMUSSEN H., BORDIER P.

The cellular basis of metabolic bone disease.
New Engl J Med 1973 ; 289 : 25-32.

RASMUSSEN H., BORDIER P.

The physiological and cellular basis of Metabolic Bone Disease.
The Williams and Wilkins ed., Blatimore 1974.

RASMUSSEN H., BORDIER P., MARIE P., AUQUIER L., EISINGER J.B., KUNTZ D., CAULIN F., ARGEMI B., GUERIS J., JULIEN A.

Effect of combined Therapy with Phosphate and Calcitonin on Bone Volume in osteoporosis.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 107-11.

RAVAULT P.P., LEJEUNE E., BOUVIER M., TOURNIAIRE J., BERTRAND J.N.

Le cancer secondaire des os en pratique rhumatologique. Etude clinique et radiologique à propos de 180 observations.
Rev Lyon Med 1964 ; 13 : 727.

RAVAULT P.P., LEJEUNE E., BOUVIER M., MAITREPIERRE J., BOCHU M., QUENEAU P.

L'ostéoporose circonscrite des os longs au cours de la maladie de Paget.
J de Radiologie et d'électroradiologie 1970 ; 51 : 499-502.

REBEL A., BASLE M., MINARD M.F., MALKANI K.

Action de la calcitonine sur les ostéoclastes de la maladie de Paget au cours d'un traitement de longue durée.
Pathol Biol (Paris) 1975 ; 25 : 611-3.

REBEL A., BASLE M., POUPLARD A., KOUYOUMIDJIAN S., FILMON R., LEPATE-ZOUR A.

Viral antigens in osteoclasts from Paget's disease of bone.
Lancet 1980 ; ii : 344-6.

RECKER R.R., HASSING G.S., LAU J.R., SAVILLE P.D.

The hyperphosphatemic effect of disodium ethane-1-hydroxy-1, 1 diphosphonate (1-H DP) : renal handling of phosphorus and the renal response to parathyroid hormone.
J Lab Clin Med 1973 ; 81 : 258-66.

RECKER R.R., SAVILLE P.D., HEANEY R.P.

Effects of oestrogens and calcium carbonate on bone loss in post menopausal women.
Ann Intern Med 1977 ; 87 : 649-55.

REEVE J., HESP R., WILLIAMS D., HULME P., KLENERMAN L., ZANELLI J.M., DARBY A.J., TREGGAR G.W., PARSONS J.A.

Anabolic effect of low doses of a fragment of Human Parathyroid Hormone on the Skeleton in Post menopausal osteoporosis.
Lancet 1976 ; i : 1035-8.

REEVE J., HESP R., HULME P., KANIS J.A., KLENERMAN L., MEUNIER P., RUSSEL R.G.G., TELLEZ-YUDILEVICH M., WILLIAMS D., WOOTTON R.

The treatment of osteoporosis with 24-25 Dihydroxycholecalciferol. A pilot study.
In : Vitamin D, Basic Research and its Clinical Application. Walter de Gruyter Berlin, 1979 ; 119-22.

REEVE J., MEUNIER P.J., PARSONS J.A., BERNAT M., BIJVOET O.L.M., COURPRON P., EDOUARD C., KLENERMAN L., NEER R.M., RENIER J.C., SLOVICK D., VISMANS J.F.F.E., POTTS J.T. Jr.

Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis : a multicentre trial.
Brit Med J 1980 ; 1 : 1340-4.

REITEMEIER R., BUEHRER T.

The inhibiting action of minute amount of hexametaphosphate on the precipitation of calcium carbonate from ammoniacal solutions.
J Phys Chem 1940 ; 44 : 535.

REITSMA P.H., BIJVOET O.L.M.

Specific pharmacology of 3-amino 1-hydroxy-propane-1, 1-diphosphonate (APD) in rats : temporary dissociation between resorption and formation of bone.
Calcif Tissue Int 1979 ; 27 (suppl.) : A 38.

REITSMA P.H., FRIJLINK W.B., BIJVOET O.L.M.

Effects of dichloromethylene diphosphonate on skeletal mobilization of calcium in multiple myeloma, correspondance.
New Engl J Med 1980 ; 303 : 162-63.

RENIER J.C., BOASSON M., MORER T.

Traitement prolongé de la maladie de Paget par la PCT à faibles doses.
Arch Med Ouest 1975 ; 10 : 599-604.

REYNOLDS J.J., MINKIN C., MORGAN D.B., SPYCHER D., FLEISCH H.

The effect of two Diphosphonates on the resorption of Mouse Calvaria in vitro.
Calcif. Tiss Res 1972 ; 10 : 302-13.

REYNOLDS J.J., MURPHY H., MUHLBAUER R.C., MORGAN D.B., FLEISCH H.
Inhibition by diphosphonates of bone resorption in mice and comparison with grey-lethal osteopetrosis.

Calcif Tiss Res 1973 ; 12 : 59-71.

RIGGS B.L., ARNAUD C.D., GOLDSMITH R.S., TAYLOR W.F., Mc CALL J.T., SESSLER A.D.

Plasma Kinetics and acute effects of pharmacological doses of porcine calcitonin in man.

J Clin Endocrinol 1971 ; 33 : 115-27.

RIGGS B.L., ARNAUD C.D., JOWSEY J., GOLDSMITH R.S., KELLY P.J.

Parathyroid function in primary osteoporosis.

J Clin Invest 1974 ; 54 : 387-90.

RIGGS B.L., GALLAGHER J.C.

Intestinal calcium absorption in Post menoapusal osteoporosis : possible role of vitamin D.

In : Endocrinology of calcium metabolism. D.M. Copp and R.V. Talenage ed., Proc VI Parathyroid conf., Vancouver , Excerpta Medica 1978 : 43-7.

RIGGS B.L., HODGSON S.F., HOFFMAN D.L., KELLY P.J., JOHNSON K.A., TAVES D.

Treatment of primary osteoporosis with Fluoride and Calcium.

J A M A 1980 ; 243 (5) : 446-9.

ROBERTSON R.P., BAYLINK D.

Elevated immunoreactive prostaglandin E₂, hypercalcemia and suppressed parathyroid hormone in neoplasia in man.

Clin Res 1975 ; 23 : 113 A.

ROBERTSON W.G.

Factors Affecting the Precipitation of Calcium Phosphate in vitro.

Calcif Tiss Res 1973 ; 11 : 311-22.

RIBERTSON W.G., MORGAN D.B., FLEISCH M., FRANCIS M.D.

The effects of diphosphonates on the exchangeable and non exchangeable calcium and phosphate of hydroxyapatite.

Biochem Biophys Acta 1972 ; 261 : 517-25.

ROBINSON D.R., TASHJIAN A.H., LEVINE L.

Prostaglandin stimulated bone resorption by rheumatoid synovia and possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis.

J Clin Invest 1975 ; 56 : 1181-8.

RODMAN J.S., SHERWOOD L.M.

Disorders of Mineral Metabolism in Malignancy.

In : Metabolic Bone Disease II. L. Avioli, S.M. Krane ed., Academic Press 1978 : 577-631.

ROSE G.A.

Irreversibility of osteoporosis.

In : Osteoporosis, U.S. BARZEL ed., Grune and Stratton Inc, New York, 1970 : 123-32.

ROSENBLUM I.Y.

The effects of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonate (EHDP) on bone and serum chemistry in rabbits.

Calcif Tiss Res 1974 ; 16 : 145-52.

ROSENBLUM I.Y., FLORA L., EISENTEIN R.

The effect of sodium-ethane-1-, 1-diphosphonate (EHDP) on a rabbit model of arterio-atherosclerosis.

Atherosclerosis 1975 ; 22 : 411-24.

ROSENQUIST J.B., SPENGLER D.M., MATTSSON S.

The reversibility of Disuse Osteoporosis.

Fluoride treatment and bone strength.

Clin Orthop Rel Res 1977 ; 126 : 305-8.

ROWE D.J., HAUSMANN E.

The alteration of Osteoclast Morphology by Diphosphonates in Bone Organ Culture.

Calcif Tiss Res 1977 ; 126 : 305-8.

RUDE R.K., OLDHAM S.B., SINGER F.R., NICOLOFF J.T.

Treatment of thyrotoxic hypercalcemia with propanolol.

New Engl J Med 1976 ; 294 : 431-2.

RUSSELL J.E., TERMINE J.D., AVIOLI L.V.

Experimental renal osteodystrophy. Response to 25-Hydroxycholecalciferol and Dichloromethylene Diphosphonate Therapy.

J Clin Invest 1975 ; 56 : 548-54.

RUSSELL R.G.G.

Excretion of inorganic pyrophosphate in hypophosphatasia.

Lancet 1965 ; ii : 461.

RUSSELL R.G.G., HODGKINSON A.

The urinary excretion of inorganic pyrophosphate by normal subjects and patients with renal calculus.

Clin Sci 1966 ; 31 : 51-62.

RUSSELL R.G.G., BISAZ S., FLEISCH H.

Pyrophosphate and diphosphonates in calcium metabolism and their possible role in renal failure.

Arch Intern Med 1969 ; 124 : 571-7.

RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Inorganic pyrophosphate and Pyrophosphatases in Calcification and Calcium Homeostasis.

Clin Orthop 1970 ; 69 : 101-7.

RUSSEL R.G.G., BISAZ S., FLEISCH H., CURREY H.L.F., RUBINSTEIN H.M., DIETZ AA., BOUSSINA I., MICHELI A., FALLET G.

Inorganic pyrophosphate in plasma urine, and synovial fluid of Patient with pyrophosphate arthropathy (chondrocalcinosis or pseudogout).

Lancet 1970 a ; II : 899-902.

RUSSELL R.G.G., MUHLBAUER R.C., BISAZ S., WILLIAMS D.A., FLEISCH H.
The influence of Pyrophosphate condensed Phosphates, Phosphonates and other Phosphate compounds on the dissolution of Hydroxyapatite in vitro and on Bone Resorption Induced By Parathyroid Hormone in Tissue Culture and in Thyroparathyroidectomised Rats.

Calcif Tiss Res 1970 b ; 6 : 183-96.

RUSSELL R.G.G., BISAZ S., DONATH A., MORGAN D.B., FLEISCH H.

Inorganic pyrophosphate in plasma in normal persons and in patients with hypophosphatasia, osteogenesis imperfecta and other disorders of bone.

J Clin Invest 1971 ; 50 : 961-3.

RUSSELL R.G.G., MUEHLBAUER R., WILLIAMS D.A., REYNOLDS J., MORGAN D.B., COPP H., FLEISCH H.

Differences between the effects of Calcitonin and of Diphosphonates on Bone Resorption induced by Parathyroid Hormone in tissue culture and on the Osteoporosis of immobilisation in rats.

In : Calcium, Parathyroid Hormone and the Calcitonins. Proc. 4th Parathy. Conf Amsterdam, Excerpta Medica, 1972 a : 440-1.

RUSSELL R.G.G., SMITH R., BISHOP M.C., PRICE D.A., SQUIRE C.M.

Treatment of myositis ossificans progressiva with a diphosphonate.

Lancet 1972 b ; i : 10-2.

RUSSELL R.G.G., SMITH R.

Diphosphonates. Experimental and Clinical Aspects.

J Bone Jt Surg 1973 ; 55 B : 66-86.

RUSSELL R.G.G., KISLIG A.M., CASEY P.A., FLEISCH H., THORNTON J., SCHENK R., WILLIAMS D.A.

Effects of diphosphonates and calcitonin on the chemistry and quantitative histology of rat bone.

Calcif Tiss Res 1973 ; 11 : 179-95.

RUSSELL R.G.G., SMITH R., PRESTON C., WALTON R.I., WOODS C.G.

Diphosphonates in Paget's Disease.

Lancet 1974 ; i : 894-8.

RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Pyrophosphate and Diphosphonates in skeletal metabolism.

Clin Orthop Rel Res 1975 ; 108 : 241-63.

RUSSELL R.G.G., FLEISCH

Pyrophosphate and Diphosphonates.

In : The Biochemistry and Physiology of bone, Vol IV, G.H. Bourne ed., Academic Press, 1976 : 61-104.

RUSSELL R.G.G.

Diphosphonates and polyphosphates in Medicine.

J Appl Med 1976 a ; 2, 12 : 1176-84.

RUSSELL R.G.G.

Metabolism of inorganic pyrophosphate (PPi).

Arthritis and Rheum 1976 b ; 19 : 465-78.

RYAN L.M., KOZIN F., Mc CARTY D.J.

Quantification of human plasma inorganic pyrophosphate. I. Normal values in osteoarthritis and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease.
Arthritis Rheum 1979 a ; 22(8) : 886-91.

RYAN L.M., KOZIN F., Mc CARTY D.J.

Quantification of human plasma inorganic pyrophosphate. II. Biologic variables.
Arthritis Rheum 1979 b ; 22(8) : 892-5.

RYAN W.G., SCHWARTZ T.B.

Effect of mithramycin on Paget's disease of bone.
Ann Intern Med 1969 ; 70 : 549-57.

RYAN W.G., SCHWARTZ T.B.

Mithramycin Treatment of Paget's Disease of Bone.
Arthritis and Rheum 1980 ; 23 : 1155-61.

RYAN W.G., SCHWARTZ T.B.

Letter to the Editor.
Ann Int Med (à paraître).

SCHENK R., MERZ W.A., MUHLBAUER R., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Effect of Ethane-1-Hydroxy-1, 1-diphosphonate (EHDP) and Dichloromethylene Diphosphonate (Cl₂MDP) on the calcification and resorption of cartilage and bone in the tibial Epiphysis and Metaphysis of Rats.
Calcif Tiss Res 1973 ; 11 : 196-214.

SCHIBLER D., FLEISCH H.

Inhibition of skin calcification (calciophylaxin) by polyphosphates.
Experientia 1966 ; 22 : 367.

SCHIBLER D., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D in rats.
Clin Sci 1968 ; 35 : 363-72.

SCHULZ A., DELLING G., KRUSE H.P., KUHLENCORDT F., ZIEGLER R.

Electron Microscopic study on Paget-osteoclasts and the inhibitory effect of calcitonin in man.

In : Molecular Endocrinology, Mc Intyre and Szelke ed., Amsterdam, Elsevier North Holland ed., 1977 : 199-202.

SEDEL L., CHRISTEL P.

Os et électricité.
Rev Chir Orthop 1978 ; 64 : 107-22.

SEEMAN E., KUMAR R., HUNDER G.G., SCOTT M., HEATH H., RIGGS B.L.

Production, Degradation and circulating levels of 1-25 dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess.
J Clin Invest 1980 ; 66 : 664-9.

SEMB H.

Experimental limb disuse and bone blood flow.
Acta Orthop Scand 1969 ; 40 : 552-62.

SEYBERTH H.W.

Prostaglandin-Mediated Hypercalcemia : a paraneoplastic syndrome.
Klin Wschr 1978 ; 56 : 373-87.

SEYBERTH H.W., SEGRE G.V., MORGAN J.L., SWEETMAN B.J., POTTS J.T. Jr., OATES J.A.

Prostaglandins as Mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer.
New Engl J Med 1975 ; 293 : 1298-303.

SHANE E., BAQUIRAN D.C., BILEZIKIAN J.P.

An oral therapy for the hypercalcemia of primary hyperparathyroidism.
Clin Res (abstract) 1980 ; 28 : 523 A.

SHERWOOD J.K., ACKROYD F.W., GARCIA M.

Effect of cimetidine on circulating parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism.
Lancet 1980 a ; i : 616-20.

SHERWOOD J.K., ACKROYD F.W., GARCIA M.

Cimetidine in hyperparathyroidism.
Lancet 1980 b ; i : 1298.

SHERWOOD J.K., REINHARD D., GARCIA M.

Does cimetidine inhibit parathyroid hormone secretion ?
New Engl J Med 1979 ; 300 : 200-1.

SIGURDSSON G., WOODHOUSE N.J.Y., TAYLOR S., JOPLIN G.F.

Stilboestrol diphosphonate in hypercalcemia due to parathyroid carcinoma.
Brit Med J 1973 ; 1 : 27-8.

SILCOX D.C., Mc CARTY D.J.

Measurement of inorganic pyrophosphate in biological fluids. Elevated levels in some patients with osteoarthritis, pseudogout, acromegaly and uremia.
J Clin Invest 1973 ; 52 : 1863-70.

SILCOX D.C., JACOBELLI S., Mc CARTY D.J.

Identification of inorganic pyrophosphate in human platelets and its release on stimulation with thrombin.
J Clin Invest 1973 ; 52 : 1595-1600.

SILVA O.L., BECKER K.L.

Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia.
Arch Intern Med 1973 ; 132 : 337-9.

SINGER F.R., ALDRED J.P., NEER R.M., KRANE S.M., POTTS J.T. Jr., BLOCH K.J.

An evaluation of antibodies and clinical resistance to salmon calcitonin.
J Clin Invest 1972 a ; 51 : 2331-8.

SINGER F.R., KEUTMANN H.T., NEER A.M., POTTS J.T. Jr., BLOCH K.J.

Pharmacological effects of salmon calcitonin in man.
In : Calcium, Parathyroid Hormone and the calcitonins. Excerpta Medica, Amsterdam 1972 b : 89-96.

SINGER F.R.

Paget's disease of bone.
Plenum Medical ed., New York, 1977.

SINGER F.R., AHRNE-COLLIER L

Salmon calcitonin therapy : antibodies and clinical resistance in patients with Paget's disease of bone.

In : Molecular Endocrinology, Mc Intyre I. and Szelke ed., Elsevier North-Holland, Biomedical Press 1977 : 207-12.

SINGER F.R., RUDE R.K., MILLS B.G.

Studies of the treatment and actiology of Paget's disease of bone.

In : Human Calcitonin and Paget's disease. I. Mac Intyre ed., Bern, Hans Huber ed., 1977 : 93-110.

SINGER F.R., SHARP C.F., RUDE R.K.

Pathogenesis of hypercalcemia in Malignancy.

Min Electrol Metab 1979 ; 2 : 161-78.

SINGER F.R.

Paget's disease of bone : a slow virus infection ?

Calcif Tiss Int 1980 ; 31 : 185-7.

SINGER F.R., HADDAD J.G.

Clinical resistance and antibodies to salmon calcitonin in patients with Paget's disease of bone.

In : 62nd annual meeting of the Endocrine Society Jr. Abstract n^o 863, 1980 : 290.

SINGER F.R., FREDERICKS R.S., MINKIN C.

Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone.

Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 1148-54.

SIRIS E.S., CANFIELD R.E., JACOBS T.P., BAQUIRAN D.C.

Long term therapy of Paget's disease of bone with EHDP.

Arthritis Rheum 1980 a ; 23 : 1177-84.

SIRIS E.S., SHERMAN W.H., BAQUIRAN D.C., SCHLATTERER J.P., OSSERMAN E.F., CANFIELD R.E.

Effects of Dichloromethylene Diphosphonate on skeletal Mobilization of calcium in Multiple Myeloma.

New Engl J Med 1980 b ; 302 : 310-5.

SMITH D.M., KHAIRI M.R.A., JOHNSTON C.C.Jr.

The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk of fracture.

J Clin Invest 1975 ; 56 : 311-8.

SMITH I.E., POWLES T.J.

Mithramycin for hypercalcemia associated with myeloma and other malignancies.

Brit Med J 1975 ; 1 : 268.

SMITH R., RUSSELL R.G.G., BISHOP M.

Diphosphonates and Paget's Disease of Bone.

Lancet 1971 ; i : 945-7.

SOLOMON C.C., STYNER J.

Osteogenesis imperfecta : effect of magnesium administration on pyrophosphate metabolism.

Calcif Tiss Res 1969 ; 3 : 318-26.

SOLOMON L.R., EVANSON J.M., CANTY D.P., GILL N.W.

Effects of calcitonin treatment on deafness due to Paget's disease of bone.
Brit Med J 1977 ; II : 485-7.

SPIRO T.P., MUNDY G.

Effect of the diphosphonate APD (Amino-hydroxypropane Diphosphonate), EHDP (Ethane-hydroxy Diphosphonate) and Cl₂MDP (Dichloromethylene Diphosphonate) on bone resorption.

Calcif Tiss Int, Abstract 1980 ; 31, 1 : 66.

STAMP T.C., CHILD J.A., WALKER P.G.

Treatment of osteolytic myelomatosis with mithramycin.

Lancet 1975 ; i : 719-20.

STEINBERG M.E., LANE J.M., SEIDEL M.K., MORRISON M.A., KIESEL V.E.C.

Factors affecting osteoporosis of disuse.

In : *Proc. 12th Cong. Soc. Orthop. Surg. Trauma.*, Tel Aviv, October 9-12 1971. Amsterdam, Excerpta Medica, 1973 : 376-8.

STERN P.H., DE LUCA H.F., IKEKAWA N.

Bone resorbing activities of 24-Hydroxy Steroisomers of 24-Hydroxyvitamin D₃ and 24,25 Dihydroxyvitamin D₃.

Biochem Biophys Res Commun 1975 ; 67 : 965-71.

STERN P.H., DE OLAZABAL J., BELL N.H.

Evidence for abnormal regulation of circulating 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism.

J Clin Invest 1980 ; 66 : 852-5.

STOVER S.L., HAHN H.R., MILLER J.M.

Disodium etidronate in the prevention of heterotopic ossification following spinal cord injury (preliminary report).

Paraplegia 1976 ; 14 : 146-56.

SUBRAMANIAN G., Mc AFEE J.G.

A new complex of ⁹⁹mTc for skeletal imaging.

Radiology 1971 ; 99 : 192.

SUBRAMANIAN G., Mc AFEE J.G., BLAIR R.G., KALLFELZ F.A., THOMAS F.D.

Technetium-99 m-methylene diphosphonate a superior agent for skeletal imaging : comparison with other technetium complexes.

J Nucl Med 1975 ; 16 : 744-55.

SUKI W.N., YIUM J.J., Von MINDEN M., SALLER-HEBERT C., EKNOYAN G., MARTINEZ-MALDONADO M.

Acute treatment of hypercalcemia with furosemide.

New Engl J Med 1970 ; 283 : 836.

TALMAGE R.V., ANDERSON J.J.B.

Parathyroid hormone effects in rats treated with diphosphonate.

Science 1974 ; 183 : 661-3.

TANAKA Y., CASTILLO L., WINELANO M.J., DE LUCA H.F.

Synergistic effects of progesterone, testosterone and estradiol in the stimulation of chick renal 25-hydroxyvitamin D3-1 hydroxylase.
Endocrinology 1978 ; 103 : 2035-9.

TASHJIAN A.H., VOELKEL E.F., LEVINE L., GOLDBAVER P.

Evidence that the bone resorbing stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells is prostaglandin E2 : a new model for the hypercalcemia of cancer.
J Exp Med 1972 ; 136 : 1329-42.

TASHJIAN A.H., VOELKEL E.F., LEVINE L.

Effects of hydrocortisone on the hypercalcemia and plasma levels of 13,14-dihydro-15-Ketoprostaglandin E2 in mice bearing the HSDM1 fibrosarcoma.
Biochem Biophys Res Com 1977 ; 74 : 199-207.

TEITELBAUM S.L., ROSENBERG E.M., RICHARDSON C.A., AVIOLI L.V.

Histological studies of bone from normocalcemic post-menopausal osteoporotic patients with increased circulating parathyroid hormone.
J Clin Endocrinol Metab 1976 ; 42 : 537-43.

THALLAGINOS N.C., JOPLIN G.F.

Failure of corticosteroid therapy to correct the hypercalcemia of malignant disease.
Lancet 1970 ; 2 : 537-8.

TOFT H., ROIN J.

Effect of furosemide administration on calcium excretion.
Brit Med J 1971 ; 1 : 437.

TOMLINSON S.

The investigation of hypercalcemia.
Metab Bone Dis Rel Res 1980 ; 2 : 161-5.

TROHLER U., TRELOAR M., BONJOUR J.P., FLEISCH H.

Net renal secretion of diphosphonates in rats : inhibition by phosphate.
Europ J Clin Invest 1973 ; 3 : 272.

TROHLER U., ROLLI T., TOUABI M., BONJOUR J.P., FLEISCH H.

Net renal secretion of diphosphonates : a new tubular secretory mechanism.
Kid Int 1974 ; 5 : 313.

UHTHOFF H.K., JAWORSKI Z.F.G.

Bone loss in response to long term immobilisation.
J Bone J Surg 1978 ; 60 B, 3 : 420-9.

URIST M.R.

Biochemistry of calcification.
 In : *The Biochemistry and Physiology of bone*, Vol IV, G.H. Bourne ed., Academic Press 1976 : 2-59.

VAES G.

On the mechanisms of bone resorption.
J Cell Biol 1968 ; 39 : 676-96.

VALDERRAMA J.F., TRUETA J.

The effect of muscle action on the intra-osseous circulation.

J Path Bact 1965 ; 89 : 179-86.

VALENTIN-OPRAN A., MEUNIER P.J., EDOUARD C.M., CHARHON S.A., ARLOT M.E.

Histomorphometry of Myeloma induced bone changes.

(A paraître).

VALVERDE C.

Hypercalcémie aigue à la calcitonine de porc et de saumon.

Thèse, Toulouse, 1976.

VERNER J.V., ENGEL F.L., Mc PHERSON H.T.

Vitamine D intoxication : report of two cases treated with cortisone.

Ann Intern Med 1958 ; 48 : 765-73.

VEYSSIER P., DUSEHN E., PREUX M.C.

Influence de la fonction rénale sur la posologie de la mithramycine.

Nouv Presse Med 1976 ; 5 : 585-7.

VIGNON G., MEUNIER P., PANSU D., BERNARD J.

Enquête clinique et anatomique sur l'étiopathogénie de l'ostéoporose sénile.

Rev Rhum 1970 ; 37 (10) : 615-27.

VIGNON G., MEUNIER P., CIBERT M.

Les cancers secondaires des os à forme condensante.

Rev. Prat 1971 ; 23 : 3419-35.

VIGNON G.

La douleur dans la maladie pagétique.

In : La maladie de Paget. Symposium International. Hioco D.J. ed., St Paul de Vence, 1973 : 17-26.

VIGNON G., MEUNIER P., VIGNON E., COURPRON P., BRESSOT C.

Diagnostic des condensations osseuses.

Concours médical 1977 ; 99, 22 : 3566-81.

VILLANUEVA A.R., FROST H.M., ILNICKI L., FRAME B., SMITH R., ARNSTEIN R.

Cortical bone dynamics measured by means of tetracycline labelling in 21 cases of osteoporosis.

J Lab Clin Med 1966 ; 68 : 599-616.

WALLACH S., AVRAMIDES A., FLORES A., JIA-RHON CHEN, DE ROSE J., BAKER R.K., DZIADIW R., SINGER F.R.

Initiation and long term treatment of Paget's disease of bone with calcitonin.

In : La maladie osseuse de Paget, D.J. Hioco, Armour Montagu ed., 1973 : 247-64.

WALSER M.

Calcium clearance as a function of sodium clearance in the dog.

Amer J Physiol 1961 ; 200 : 1099-1104.

WASSERMAN R.H., BONJOUR J.P., FLEISCH H.

Ileal absorption of Disodium Ethane-1-Hydroxy-1, 1-Diphosphonate (1-HDP) and Disodium Dichloromethylene Diphosphonate (Cl₂MDP) in the chick.
Experientia 1973 ; 29 : 1110-1.

WASSERMAN R.H., CORRADINO R.A.

Vitamine D, calcium and protein synthesis.
Vitam Horm 1973 ; 32 : 43-103.

WEISBRODE S., CAPEN C., PENDLEY C.B.

Interaction of Dichloromethylene diphosphonate and Vitamin D on bone of thyroparathyroidectomized rats.
Ann J Path 1977 ; 89 : 137-52.

WEISBRODE S.E., CAPEN C.C., PENDLEY C.B.

Effect of Dichloromethylene Diphosphonate on Morphology, Enzyme Activity and Ash content of bones of thyroparathyroidectomized rats.
Calcif Tissue Res 1978 ; 25 : 119-26.

WEISS I.W., FISHER L., PHANG T.M.

Diphosphonate therapy in apatient with myositis ossificans progressiva.
Ann. Intern Med 1971 ; 74 : 933-6.

WEISS N.S., URE C.L., BALLARD J.H., WILLIAMS A.R., DALING J.R.

Decreased risk of fractures of the hip and the lower forearm with postmenopausal use of Estrogen.
New Engl J Med 1980 ; 303 : 1195-8.

WENER J.A., GORTON S.J., RAISZ L.G.

Escape from inhibition of resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone.
Endocrinology 1972 ; 90 : 752-9.

WILDE C.D., JAWORSKI Z.F., VILLANUEVA A.R., FROST H.M.

Quantitative histological measurements of bone turn over in primary hyperparathyroidism.
Calcif Tiss Rel Res 1973 ; 12 : 137-42.

WINTER C.A., NUSS G.W.

Treatment of adjuvant arthritis in rats with antiinflammatory drugs.
Arthritis Rheum 1966 ; 3 : 394-404.

WISKE P.S., EPSTEIN S., BELL N.H., QUEENER S.F., EDMONDSON J., JOHNSTON C.C.Jr.

Increase in immunoreactive parathyroid hormone with age.
New Engl J Med 1979 ; 300 : 1419-21.

WISNESKI L.A., CROOM W.P., SILVA O.L., BECKER K.L.

Salmon calcitonin in hypercalcemia.
Clin Pharmacol Ther 1978 ; 219-22.

WOLINSKY I., SIMKIN A., GUGGENHEIM K.

Effects of fluoride on metabolism and mechanical properties of rat bone.
Amer J Physiol 1972 ; 223 : 46-50.

WOLTGENS J.H.M., BONTLING S.L., BIJVOET O.L.M.

Inorganic pyrophosphatase in mineralizing hamster molars. III. Influence of diphosphonates.

Calcif Tiss Res 1973 ; 13 : 151-7.

WONG G.L., LUBEN R.A., COHN D.V.

1,25-Dihydroxycholecalciferol and Parathormone : effects on isolated Osteoclast-Like and Osteoblast-Like cells.

Science 1977 ; 197 : 663-5.

WOODHOUSE N.J.Y., MOHAMED ALLY S.M., SAED-JEJAD F., MARTIN T.J.

Development and significance of antibodies to salmon calcitonin in patients with Paget's disease on long term treatment.

Brit Med J 1977 ; II : 927-29.

WOODWARD A.H., JOWSEY J.

The effect of glucagon on immobilization osteoporosis in rats.

Endocrinology 1972 ; 90 : 1399-401.

WRIGHT D.R., IVEY J.L., TASHJIAN A.H.Jr.

Self induced loss of calcitonin receptors in bone, a possible explanation for escape.

Clin Res 1976 ; 24 : 4614-7.

WUTHIER R.E., BISAZ S., RUSSELL R.G.G., FLEISCH H.

Relationship between pyrophosphate amorphous calcium phosphate and other factors in the sequence of calcification in vivo.

Calcif Tiss Res 1972 ; 10 : 198-206.

YARRINGTON J.T., CAPEN C.C., BLACK H.E., RE R., NEGODE L.A., GEHO W.B.

Effect of Dichloromethane Diphosphonate on Calcium Homeostatic Mechanisms in Pregnant Cows.

Amer J Pathol 1977 ; 87 : 615-32.

YONEDA T., MUNDY G.R.

Prostaglandins are necessary for osteoclast activating factor production by activated peripheral blood leukocytes.

J Exp Med 1979 a ; 149 : 279-83.

YONEDA T., MUNDY G.R.

Monocytes regulate osteoclast activating factor production by releasing prostaglandins.

J Exp Med 1979 b ; 150 : 338-50.

ZIEGLER R., HOLZ G., RAUE F., MINNE H., DELLING G.

Therapeutic studies with human calcitonin.

In : Human Calcitonin and Paget's Disease. Proceedings of an International Workshop.

I. Mac Intyre ed., Hans Huber Publishers, Bern, 1977 : 167-78.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
LES DIPHOSPHONATES (DP).	
LE DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONATE	
(Cl ₂ MDP)	5
A) Le pyrophosphate	7
I - Historique	7
II - Structure	8
III - Etude expérimentale du pyrophosphate	
inorganique (PPi)	9
a) <i>Propriétés physico-chimiques du PPi</i>	9
b) <i>Rôle physiologique du PPi dans la calcification</i>	
<i>et le métabolisme osseux</i>	9
c) <i>Cinétique et métabolisme du PPi</i>	13
IV - Etudes cliniques du PPi	14
a) <i>Le PPi en pathologie</i>	14
b) <i>L'utilisation thérapeutique du PPi</i>	15
B) Les diphosphonates (DP) et le dichlorométhylène	
diphosphonate (Cl ₂ MDP)	16
I - Structure chimique	16
II - Pharmacocinétique	17
a) <i>Pharmacocinétique des DP</i>	17
b) <i>Pharmacocinétique du Cl₂MDP</i>	17
III - Toxicité et tératologie du Cl ₂ MDP	20
a) <i>Toxicité aigue</i>	20
b) <i>Toxicité chronique</i>	20
c) <i>Etude tératologique</i>	20
IV - Etude expérimentale des propriétés de l'ensemble	
des DP et de celles du Cl ₂ MDP	21
a) <i>Propriétés physico-chimiques générales des DP</i>	21

<i>b) Effets des DP sur la calcification des tissus mous</i>	22
<i>c) Effets des DP sur la calcification du cartilage et sur la minéralisation osseuse chez l'animal</i>	23
<i>d) Effets des DP sur la résorption osseuse</i>	25
<i>e) Effets des DP et du Cl_2MDP sur le remodelage osseux et le métabolisme phosphocalcique</i>	28
<i>f) Les DP et le métabolisme de la vitamine D</i>	30
<i>g) Mécanisme d'action des DP</i>	33
V - L'utilisation clinique des DP. Rôle du Cl_2MDP	37
<i>a) Les DP, marqueurs osseux</i>	38
<i>b) Les DP dans les maladies comportant des calcifications anormales</i>	38
<i>c) Les DP dans la maladie de Paget</i>	39
<i>d) Les affections caractérisées par une perte osseuse excessive</i>	40
 CHAPITRE II	
LE TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET PAR LE Cl_2MDP	41
Matériel et Méthodes d'étude	43
A) Les malades	43
B) Les examens biologiques et paracliniques	43
I - Les examens biologiques	43
<i>a) Les dosages sanguins</i>	43
<i>b) Les dosages urinaires</i>	44
<i>c) Les techniques de dosage</i>	44
II - Les examens radiographiques	45
III - Les scintigraphies osseuses	45
IV - Les biopsies osseuses	46

PREMIERE ETUDE	49
A) Les malades	49
B) La Posologie	49
C) Examens cliniques et paracliniques de surveillance	50
I - Surveillance clinique	50
II - Examens paracliniques de surveillance	50
D) Résultats	51
I - Les résultats cliniques	51
a) <i>Effets sur l'activité physique des malades</i>	51
b) <i>Effets sur les possibilités de marche des malades</i>	51
c) <i>Effets sur l'état général</i>	51
d) <i>Effets sur les douleurs</i>	52
e) <i>Les signes non douloureux</i>	60
f) <i>Tolérance du médicament et effets secondaires</i>	60
II - Résultats radiographiques et scintigraphiques	62
a) <i>Résultats radiographiques</i>	62
b) <i>Résultats scintigraphiques</i>	62
III - Résultats biologiques	65
a) <i>Les examens sanguins de routine</i>	65
b) <i>Les examens phosphocalciques sanguins</i>	67
c) <i>Les examens phosphocalciques urinaires</i>	79
IV - Résultats histologiques	85
a) <i>Effet du Cl_2MDP sur l'os pagétique</i>	85
b) <i>Effets du Cl_2MDP sur l'os non pagétique</i>	94
E) Discussion	99
I - Les effets cliniques	99
a) <i>La tolérance</i>	99
b) <i>Effets sur les signes non douloureux</i>	99
c) <i>L'effet antalgique du Cl_2MDP</i>	99

II - Les effets radiologiques et scintigraphiques	101
a) Effets radiologiques du Cl_2MDP	101
b) Effets scintigraphiques du Cl_2MDP	102
III - Effets biologiques du Cl_2MDP	102
a) Les examens sanguins de routine	102
b) Effets du Cl_2MDP sur la phosphatase alcaline sérique et l'hydroxyprolinurie	103
c) Effets du Cl_2MDP sur les autres paramètres biologiques	106
IV - Effets biologiques du Cl_2MDP	113
a) En territoire pagétique	113
b) En territoire non pagétique	114
DEUXIEME ETUDE	117
A) Les malades	117
B) La posologie	117
C) Examens cliniques et paracliniques de surveillance	118
I - Surveillance clinique	118
II - Examens paracliniques	118
D) Résultats	119
I - Les résultats cliniques	119
a) Effets sur l'activité physique des malades	119
b) Effets sur les possibilités de marche des malades	119
c) Effets sur l'état général	120
d) Effets sur la douleur	120
e) Les signes non douloureux	129
f) Tolérance du médicament et effets secondaires	129
II - Résultats radiographiques et scintigraphiques	130
a) Résultats radiographiques	130
b) Résultats scintigraphiques	130

III - Résultats biologiques	132
a) <i>Les examens sanguins de routine</i>	132
b) <i>Les examens phosphocalciques sanguins</i>	133
c) <i>Les examens phosphocalciques urinaires</i>	145
IV - Résultats histologiques	155
a) <i>Effets histologiques du Cl₂MDP en territoire pagétique à 6 mois de traitement</i>	155
b) <i>Effets histologiques du Cl₂MDP en territoire non pagétique</i>	164
E) Discussion	168
I - Les effets cliniques	168
a) <i>La tolérance</i>	168
b) <i>Les signes non douloureux</i>	169
c) <i>L'effet antalgique</i>	169
II - Résultats radiographiques et scintigraphiques	174
III - Les effets biologiques du Cl ₂ MDP	175
a) <i>Les examens sanguins de routine</i>	175
b) <i>Effets du Cl₂MDP sur les phosphatases alcalines sériques et sur l'hydroxyprolinurie</i>	175
c) <i>Effets du Cl₂MDP sur le Test de l'hypocalcémie aigue à la calcitonine de Saumon</i>	177
d) <i>Effets du Cl₂MDP sur les autres paramètres biologiques du métabolisme phosphocalcique</i>	179
e) <i>Comparaison des effets biologiques du Cl₂MDP administré seul et associé à une supplémentation vitamino-calcique</i>	180
IV - Les effets histologiques du Cl ₂ MDP	185
a) <i>En territoire pagétique</i>	185
b) <i>En territoire osseux non pagétique</i>	186
V - Effets osseux du Cl ₂ MDP en microscopie électronique	187

PLACE DU Cl_2MDP DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET	189
---	-----

A) Comparaison de nos résultats avec ceux relevés dans la littérature	189
B) Effets comparés du Cl_2MDP et des autres diphosphonates	190
I - Comparaison du Cl_2MDP et de l'EHDP dans la maladie de Paget	190
II - Comparaison du Cl_2MDP et de l'APD dans la maladie de Paget	193
III - Effets comparés du Cl_2MDP et de la calcitonine dans la maladie de Paget	194
IV - Les autres traitements de la maladie de Paget	198
a) <i>La mithramycine</i>	198
b) <i>Les traitements mineurs</i>	199

CHAPITRE III

LE Cl_2MDP DANS LE TRAITEMENT DES HYPERCALCEMIES	201
---	-----

A) Physiopathologie des hypercalcémies	203
I - Le maintien de l'homéostasie calcique et ses perturbations	203
a) <i>Rôle de l'os dans les hypercalcémies</i>	203
b) <i>Rôle du rein dans les hypercalcémies</i>	205
c) <i>Rôle de l'intestin dans les hypercalcémies</i>	205
II - Les mécanismes de la résorption osseuse au cours des hypercalcémies malignes	207
a) <i>Les mécanismes physiologiques de la résorption osseuse</i>	207
b) <i>La résorption osseuse au cours des hypercalcémies malignes</i>	207
c) <i>Etude synthétique de la résorption osseuse pathologique</i>	211

B) Effets du Cl_2MDP sur les hypercalcémies d'origine métastatique	215
I - Malades et posologie	215
II - Examens cliniques et paracliniques de surveillance	217
III - Résultats	217
a) Résultats cliniques	217
b) Résultats biologiques	219
IV - Discussion	227
a) Les effets cliniques du Cl_2MDP	227
b) Les effets biologiques du Cl_2MDP	227
V - Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature	231
VI - Comparaison du Cl_2MDP avec d'autres traitements	233
a) Comparaison des effets du Cl_2MDP et de l'EHPD	233
b) Comparaison du Cl_2MDP et de l'APD	233
c) Comparaison du Cl_2MDP et de la calcitonine	234
d) Comparaison du Cl_2MDP et des corticoïdes	235
e) Comparaison du Cl_2MDP et de la mithramycine	236
f) Le Cl_2MDP et les autres traitements des hypercalcémies d'origine malignes	237
C) Le Cl_2MDP dans le traitement de l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primitive	239

CHAPITRE IV

EFFETS DU Cl_2MDP DANS L'OSTEOPOROSE

D'IMMOBILISATION	243
A) L'ostéoporose d'Immobilisation	245
I - Etiologie	245
a) Circonstances de survenue	245
b) Etiologie	246

II - La perte osseuse de l'ostéoporose d'immobilisation	247
a) Moyens d'étude	247
b) La perte osseuse au cours de l'OPI	248
III - Modifications des paramètres biologiques phosphocalciques accompagnant l'ostéoporose d'immobilisation	253
a) La calcémie	253
b) La phosphorémie	253
c) La calciurie	253
d) La phosphaturie	253
e) Les phosphatases alcalines sériques	253
f) L'hydroxyprolinurie	254
g) Corrélations entre les Anomalies Biologiques et les Remaniements histologiques	254
IV - Justification de l'emploi du Cl ₂ MDP dans l'ostéoporose d'immobilisation	254
B) Effets du Cl ₂ MDP sur la perte osseuse du paraplégique	255
I - Matériel et Méthodes d'étude	255
a) Les malades	255
b) Le traitement	256
c) La surveillance biologique	256
d) Les examens paracliniques	256
II - Résultats	257
a) Effets du Cl ₂ MDP sur les paramètres biologiques	257
b) Effets du Cl ₂ MDP sur la masse osseuse	263
c) Effets du Cl ₂ MDP sur les paramètres histologiques	265
d) Effets cliniques du Cl ₂ MDP en-dehors de l'ostéoporose . .	266
III - Discussion	266

CHAPITRE V

LE Cl_2MDP ET LA PREVENTION DE L'OSTEOLYSE DU MYELOME OSSEUX MULTIPLE

A) L'os du myélome	271
B) Les traitements visant à prévenir l'ostéolyse du myélome	273
I - La mithramycine	274
II - Le fluor	274
III - Les diphosphonates	275
C) Résultats personnels	277
I - Les malades	277
II - Le traitement	278
III - Examens clinique et paracliniques	278
a) <i>Surveillance clinique</i>	278
b) <i>Examens paracliniques de surveillance</i>	279
IV - Résultats	280
a) <i>Les résultats cliniques</i>	280
b) <i>Résultats radiographiques et scintigraphiques</i>	283
c) <i>Résultats biologiques</i>	283
d) <i>Résultats histologiques</i>	289
V - Discussion	292
a) <i>Effets cliniques et radiologiques</i>	292
b) <i>Effets biologiques</i>	295
c) <i>Effets histologiques</i>	296

CHAPITRE VI

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

A) Le Cl_2MDP dans le traitement de l'ostéoporose d'apparence primitive	301
I - Physiopathologie de l'ostéoporose	301
II - Le traitement de l'ostéoporose	303

<i>a) Les bases du traitement</i>	303
<i>b) Le traitement préventif de l'ostéoporose</i>	304
<i>c) Les traitements curatifs de l'ostéoporose</i>	305
III - Effets du Cl_2MDP utilisé seul dans le traitement de l'ostéoporose	309
<i>a) Effets biologiques</i>	309
<i>b) Effets histologiques</i>	313
<i>c) Discussion des effets du Cl_2MDP</i>	318
B) Le Cl_2MDP dans le traitement de l'ostéodystrophie rénale	322
C) Le Cl_2MDP dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques	322
CONCLUSIONS	323
BIBLIOGRAPHIE	329
TABLE DES MATIERES	381

* * *

